

Travail du Laboratoire de M. le Docteur Abrami
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

28

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROBERT-WALLICH

Né à Paris, le 9 janvier 1900
Ancien interne des Hôpitaux
Licencié ès Sciences

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

RÉTENTIONS AQUEUSES
DE L'ORGANISME

RECHERCHES SUR LES ALBUMINES DU SÉRUM SANGUIN
AU COURS DES CIRRHOSSES DU FOIE

Président : M. A. LEMIERRE, professeur

[Thèse]
PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

88

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DU MÊME AUTEUR

- Contribution à l'étude de la culture des tissus *in vivo* dans les phénomènes de cicatrisation des plaies superficielles.** — C. R. S. B., 17 décembre 1926.
- Contribution à l'étude de la culture des tissus *in vivo* par la méthode de comblement plasmatique.** — C. R. S. B., 17 décembre 1926.
- Un facteur physique de mouvement cellulaire pendant la culture des tissus *in vitro*.** En collaboration avec M. E. Fauré-Frimiet. — C. R. Académie des Sciences, 21 décembre 1925.
- Plaques dermiques intermédiaires entre le mycosis fongoïde et les leucémides cutanées avec symptômes de sclérodermie.** En collaboration avec M. Paul Ravaut. — Bull. de Soc. de Dermatologie et Syphiligraphie, nov. 1926.
- Traitement des algies du moignon.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — Soc. de Neurologie, janvier 1927.
- Radicotomie postérieure élargie dans un cas de chorée athétose douloureuse du membre supérieur.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — Soc. de Neurologie, juillet 1927.
- Contribution à l'étude du renforcement de l'immunité par l'injection de substances amylacées.** En collaboration avec MM. Sicard et Paraf. — C. R. S. B., 25 juin 1927.
- Contribution à l'étude expérimentale et clinique du renforcement de l'immunité par l'injection de substances amylacées.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — B. S. M. H., 1^{er} juillet 1927.
- Traitement de la poliomyélite antérieure aiguë par les injections d'auto-sang (autohémothérapie).** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — B. S. M. H., 17 juin 1927.
- Pyréthothérapie réglée dans la paralysie générale par l'injection de vaccin antichancrelleux.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — Presse médicale, 14 septembre 1927.
- Lumbago xanthochromique. Forme pseudo-pottique de tumeur rachidienne. Radio-diagnostic lipiodolé.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — Soc. de Neurologie, décembre 1927.
- Encéphalographie lipiodolée sinuso-veineuse.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — Soc. de Neurol., décembre 1927.
- Spondylolysthésis, rétro-spondylolysthésis, syndrome radiographique de l'érection apophyso-épineuse lombaire.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — Soc. de Neurologie, mars 1928.
- Trophoedème du membre inférieur, spinabifida, résultats nuls de la sympathicectomie et de la laminectomie.** En collaboration avec MM. Sicard et Haguenau. — Soc. de Neurologie, mars 1928.
- Radiothérapie des tumeurs rachidiennes osseuses épidurales, sous-durales, intramédullaires.** En collaboration avec MM. Sicard, Gally, Haguenau. — Revue neurologique, avril 1928.
- Le problème de la thrombo-angéite oblitérante dite maladie de Buerger.** Revue générale L'hôpital, juillet 1927.
- Les traitements de la migraine d'après les pathogénies actuelles.** En collaboration avec M. Nigay. Journ. de Méd. de Paris, 22 mars 1928.
- Modifications du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite. Inversion du rapport sérine globuline.** En collaboration avec M. Abrami. — C. R. S. B., 25 mai 1929.

Travail du Laboratoire de M. le Docteur Abrami

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ROBERT-WALLICH

Né à Paris, le 9 janvier 1900
Ancien interne des Hôpitaux
Licencié ès Sciences

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

RÉTENTIONS AQUEUSES
DE L'ORGANISME

RECHERCHES SUR LES ALBUMINES DU SÉRUM SANGUIN
AU COURS DES CIRRHOSSES DU FOIE

Président : M. A. LEMIERRE, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^o, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ
Bactériologie.	LEMIÈRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHIERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale.	DEL BET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laringologique	SEBILLEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeurs sans chaire.	BRANCA.
	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT. . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT. . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER. . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM

LABBE (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale
 LIAN Pathologie médicale.
 MERCIER (F.). Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY. . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physiologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. . Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale
SCHWARTZ. . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-MALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

M. le Docteur VICTOR WALLICH
Professeur agrégé d'Obstétrique à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine

*Dont la vie a été un modèle de
grandeur d'âme et fut pour moi à la
fois un exemple et une initiation.*

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES

Monsieur le Professeur FERNAND WIDAL

Professeur de Clinique médicale à l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Académie des Sciences

Monsieur le Professeur J.-A. SICARD

Professeur de Pathologie interne à la Faculté

Médecin de l'Hôpital Necker

*A qui je dois le meilleur de ma
formation médicale.*

*Que mon affection profonde et
ma reconnaissance éternelle soient à
leurs mémoires le garant de mon
désir de rendre chaque jour à leurs
découvertes et à leurs méthodes,
l'hommage de mon travail.*

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur A. LEMIERRE

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Bichat

*En toute profonde reconnaissance
pour l'accueil qu'il m'a toujours
réservé, et pour l'honneur qu'il m'a
fait d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur MARCEL LABBÉ

Professeur de Pathologie interne à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui m'a fait le très grand honneur
de m'accepter comme son interne.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur ABRAMI

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Ambroise-Paré.

*Qui a inspiré ces recherches et qui
par son appui, ses conseils et ses cri-
tiques de chaque jour, m'a permis de
les mener à bien.*

*Que ce travail soit pour lui un
témoignage de mon affectueuse gra-
titude et une preuve de mon com-
plet attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage.

Monsieur le Professeur HARTMANN
Monsieur le Professeur LEREBoullet

Externat.

Monsieur le Professeur SICARD (*in memoriam*).
Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*).
Monsieur le Docteur LAUBRY.

Internat provisoire.

Monsieur le Docteur TREMOLIÈRE.

Internat.

Monsieur le Docteur LAUBRY.
Monsieur le Docteur RAVAUT.
Monsieur le Professeur SICARD (*in memoriam*).
Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*).
Monsieur le Docteur ABRAMI.
Monsieur le Docteur LESNÉ.
Monsieur le Professeur MARCEL-LABBÉ.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A la Clinique Médicale de l'Hôpital Cochin.

MM. BRULÉ, MOREAU, PASTEUR VALLERY-RADOT,
Professeurs agrégés, Médecins des Hôpitaux.
MM. R. BENARD, BOULIN, DE GENNES, GAUTIER,
MAY, WEISSENBACH, Médecins des Hôpitaux.
MM. JOLTRAIN et LAUDAT, Chefs de Laboratoire à la
Faculté.

MM. HAGUENAU et PARAF, Médecin des Hôpitaux.
M. LÉVY-SOLAL, Professeur agrégé, accoucheur des
Hôpitaux.

A MES MAITRES DU COLLÈGE DE FRANCE

M. le Professeur HENNEGUY (*in memoriam*).
M. le Professeur FAURE-FREMIET.

A MES MAITRES DE CONFÉRENCE

MM. GATELLIER et J. Ch. BLOCH, Chirurgiens des
Hôpitaux.
MM. BOULIN, DE GENNES, WEISSENBACH, Méde-
cins des Hôpitaux.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
RÉTENTIONS AQUEUSES
DE L'ORGANISME

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Chaque technique nouvelle d'investigation, pourvu qu'elle soit établie sur des bases solides, et soit systématiquement appliquée permet la découverte de nouvelles précisions. Sans doute avec les nouveaux horizons, apparaissent aussi de nouvelles difficultés, mais qu'importe, c'est le propre de la Science de ne procéder que par bonds; une difficulté reculée, c'est déjà une hypothèse nouvelle.

Dans les services où nous avons eu l'honneur d'être interne et en particulier dans les services de MM. les Professeurs Widal et Abrami, dans le service de M. Laubry, nous avons été frappés par la fréquence de l'ignorance où nous sommes encore des causes profondes qui, chez certains rénaux, certains hépatiques, certains cardiaques, les poussent à faire, plus que d'autres, des troubles graves du métabolisme de l'eau, avec œdème ou ascite.

Tentés de persévérer dans la voie que ces maîtres ont ouverte et tracée, nous avons voulu étudier en particulier les aspects nouveaux et les précisions qu'apportent au problème des rétentions aqueuses localisées ou géné-

ralisées, d'une part l'étude quantitative et qualitative des albumines du sang, d'autre part, l'étude chimico-physique du comportement de ces albumines, tel qu'il ressort des travaux de Loeb, de Sørensen, de Vlès, sur les protéines.

Starling, dès 1896, par une expérience cruciale, qui sera rapportée plus loin, en avait déjà montré tout l'intérêt, mais parmi les auteurs modernes, c'est certes à Govaerts que revient tout le mérite d'avoir précisé l'importance, directe ou indirecte de ces albumines sanguines, dans les variations de la pression osmotique du sérum sanguin, et dans la production de certaines classes d'œdèmes.

Si d'emblée notre étude clinique s'est tournée vers les malades porteurs de lésions hépatiques, c'est parce que, à l'heure actuelle, tout un ensemble de preuves, semble rapporter au foie l'origine des protides sanguines, ou au moins lui donner une importance primordiale dans leur métabolisme. Si enfin nous nous sommes attachés plus particulièrement à l'étude des cirrhoses ascitogènes, c'est parce que dans aucune autre affection hépatique, les troubles du métabolisme de l'eau ne sont aussi évidents, aussi précoces, aussi permanents.

Au point de vue expérimental, nous nous sommes efforcés d'essayer de préciser chez l'animal et chez l'homme les conditions nécessaires aux variations quantitatives et qualitatives des protides sanguines, que la clinique nous avait enseignées.

Dans une dernière partie enfin de ce travail, nous avons tenté, par un rapprochement de nos résultats d'ensemble à ceux précédemment acquis par d'autres voies et d'autres auteurs, à pénétrer plus avant le mécanisme chimico-physique des retentions aqueuses de l'organisme, et à en donner, tant dans les cas physiologiques que pathologiques, une classification rationnelle, s'adaptant à la réa-

lité des faits observés, et en rendant compte de manière plus précise.

De cet exposé découle le plan de ce mémoire :

1^{re} partie : Introduction historique; étude de l'origine des albumines du sang, suivie de la description de nos techniques de dosages.

2^e partie : Etude clinique des variations de la teneur du sérum sanguin en albumines :

a) Au cours des cirrhoses du foie ;

b) Au cours d'autres affections par comparaison, soit avec œdème, soit avec rétention d'eau, sans œdèmes apparents.

3^e partie : Etude critique et expérimentale chez l'homme et chez l'animal.

4^e partie : Etude pathogénique et chimico-physique aboutissant à la classification des rétentions aqueuses de l'organisme et accessoirement à l'explication du mécanisme cellulaire de certaines fièvres et de la soif.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Bien que depuis les temps les plus anciens et depuis Hippocrate on ait remarqué que les affections du foie étaient souvent facteurs d'hydropisies, la plupart des auteurs, même jusqu'au siècle dernier, n'envisageaient guère que l'ascite, faisant abstraction des œdèmes, ou ne les considérant que comme une complication secondaire mécanique, due à la compression exercée par l'ascite.

Vers 1852, Mouneret pour la première fois, semble relever cette erreur en faisant remarquer qu'il existe au cours des affections hépatiques des œdèmes des membres inférieurs, évoluant sans ascite et surtout la possibilité du développement simultané de l'œdème et de l'ascite.

En 1876, Mac Swinney de Dublin, en 1884, Giovanni de Padoue, remarquent la précession fréquente des œdèmes des membres inférieurs sur l'ascite, mais c'est surtout Hanot en 1882 qui, grand clinicien qu'il était, prévoit toute l'importance des phénomènes, en décrivant les différents œdèmes pré-ascitiques et pré-cirrhotiques ; et, quelques années plus tard, en 1893 en écrivant que « l'altération des cellules hépatiques explique les œdèmes localisés, soit autour des malléoles, soit à la face sans albuminurie. Il y a, dit-il un œdème hépatique, comme il y a un œdème rénal et il peut être un signe d'avant-garde ».

Cette théorie séduisante arrivait malheureusement trop prématurément. Les contemporains de Hanot ne virent pas toute la vérité qui était en elle. Elle fut d'abord combattue par Gilbert dans la thèse de son élève Presle, qui attribua les œdèmes des hépatiques surtout à des lésions de péri et d'endophlébite de la veine cave inférieure; puis elle tomba dans l'oubli.

Ce n'est guère qu'en 1914, que Le Damany, reprenant la théorie de Hanot, prêche à nouveau un œdème d'origine hépatique avec ses variétés périphériques et viscérales (thèse de son élève Bertrand) et qu'il émet l'hypothèse d'une perturbation du métabolisme des substances albuminoïdes. Cependant, il n'a pas complètement le courage de son opinion, et il admet, tout à fait hypothétiquement d'ailleurs, le rôle secondaire du rein, qui, ne pouvant éliminer facilement du sang ces déchets protéiques peu dialysables, forcerait ainsi le sang à « se débarrasser dans le tissu conjonctif ».

D'autres auteurs du reste font jouer un rôle direct ou indirect au rein, dans la production des œdèmes des hépatiques: soit directement (Villaret) par les anastomoses veineuses porto-caves et rénales, soit immédiatement par suite des lésions réno-toxiques et inhibitrices des autolysats de foie, démontrées par Roger, en particulier dans la thèse de son élève Enot. Ces auteurs tirent également de la théorie rénale qu'ils invoquent pour expliquer les œdèmes « hépatiques » l'explication de l'identité clinique de ces deux variétés d'œdèmes.

Plus récemment, Lemierre et Levesque font une étude clinique et critique approfondie de l'ascite et du balancement entre les œdèmes et l'ascite, marquant bien l'isolement relatif de cette dernière, vis-à-vis de la circulation de retour; mais ils pensent que les œdèmes des membres inférieurs des cirrhotiques sont dus surtout « à l'hyper-

tension cave secondaire de l'hypertension portale ».

Ces auteurs pensent cependant que ce facteur primitif n'est pas suffisant, et ils ajoutent qu'il est nécessaire pour expliquer ces œdèmes de faire intervenir « un élément de cachexie qui est l'insuffisance hépatique » mais, de leur aveu même, ils n'attribuent au foie qu'un rôle absolument secondaire et peu important par rapport aux facteurs mécaniques dans la production des œdèmes des cirrhotiques.

Dans un autre ordre d'idées : Girard, en 1924, étudie les variations des rapports des albumines dans quelques états pathologiques, dans la syphilis en particulier ; il n'apporte aucune contribution nouvelle à l'étude des modifications du sérum chez les hépatiques, et se contente à ce sujet, de rapporter les observations de Filinski.

Ce dernier auteur semble en effet, en 1922, avoir été le premier à considérer les modifications des albumines du sérum sanguin et en particulier, l'élévation des globulines comme un signe d'insuffisance hépatique. Filinski avait entrepris cette étude dans le but de rechercher si ces modifications des albumines, signalées déjà dans le cancer par Lœper, par Debray, Forestier et Tonnet, étaient bien un signe de cancer ou au moins de cachexie ; et ce n'est qu'indirectement qu'il arrive, après observation d'un petit nombre de cas, à cette double conclusion : « que l'élévation du taux de la globuline du sérum, n'est ni un signe de cancer, ni de cachexie, mais peut être un signe d'insuffisance hépatique ».

En 1925, Villaret, en collaboration avec Bénard et Biancani remarquent également l'insuffisance des théories admises jusque-là pour expliquer les œdèmes des hépatiques, et posent la question des modifications humérales et vasculaires pouvant modifier « l'hydrophilie colloïdale » des hépatiques.

Dans ces dernières années, les travaux de l'Ecole Viennoise de Mautner, de Molitor et de Pick précisent le rôle hydrorégulateur du foie et étudient chez l'animal et chez l'homme, le système du « barrage hépatique ».

Par ailleurs enfin, Roger Cahn qui, dans sa thèse de 1926, faite à Strasbourg, dans le Service du Professeur Merklen, étudie de manière approfondie les travaux précédents et le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau en physiologie et en pathologie, n'aboutit cependant qu'à ces conclusions négatives et décevantes « la pathologie de l'appareil hydrorégulateur hépatique n'a pas de clinique » et plus loin « l'existence d'un œdème hépatique n'est pas prouvée jusqu'ici ».

C'est cette preuve de l'existence d'un œdème proprement hépatique de la pathogénie du rôle du foie sur le métabolisme des albumines et de l'eau, que nous avons eu l'espoir de démontrer dans les premières parties de ce mémoire.

De tout ce qui précède, résulte en effet que si l'existence des œdèmes au cours des maladies du foie ne fait pas de doute, leur origine hépatique est contestée en faveur d'une pathogénie surtout mécanique ou rénale.

D'emblée, ces deux pathogénies nous ont semblé insuffisantes à expliquer la totalité des faits : la théorie rénale nous a semblé d'abord très sujette à caution, étant donné l'absence habituelle complète de signes rénaux chez la plupart des hépatiques : pas d'albuminurie, ni de cylindrurie, ni d'hypertension, ni d'azotémie, pas de lésions anatomo-pathologiques considérables et comparables à celles des glomérulo-néphrites œdématogènes.

La théorie mécanique, si elle peut jouer un rôle dans la pathogénie de l'ascite et à la rigueur dans certains œdèmes tardifs des membres inférieurs, est en tous cas incapable d'expliquer : les œdèmes précoces des membres

inférieurs, les œdèmes des membres supérieurs ou de la face qui, quoique plus rares, ont été signalés ; les épanchements pleuraux si souvent concomittants à l'ascite, et certainement de même nature, étant donné l'identité relative clinique, l'identité chimique et cytologique de ces sérosités pleurales avec les sérosités péritonéales.

C'est alors que nous avons eu l'idée de rechercher si les modifications des albumines du sérum sanguin que Govaerts avait signalées comme facteurs responsables de bon nombre d'œdèmes, n'étaient pas non plus facteurs des œdèmes hépatiques que cet auteur ne signalait, même pas encore, dans sa classification générale des œdèmes faite au Congrès de Médecine de 1927, dans un rapport pourtant absolument remarquable de clarté et de précision.

Dans des communications ultérieures, cependant, il indique que les œdèmes hépatiques, comme les œdèmes rénaux, sont des œdèmes peu riches en protéines, et peuvent peut-être relever de la même pathogénie.

Il importe, pour la compréhension de ce qui va suivre, de rappeler en quelques mots l'historique du rôle de la pression osmotique des protéines sur la pathogénie de certains œdèmes :

Starling en 1896, a établi le premier l'existence certaine de la pression osmotique des protéines par une expérience cruciale, en se proposant d'étudier le mécanisme de la constitution et de la résorption des liquides interstitiels. Starling a réalisé un œdème interstitiel dans la patte postérieure d'un chien, avec une solution de chlorure de sodium à 1 %, c'est-à-dire légèrement hypertonique pour que l'on ne puisse pas attribuer sa disparition à l'attraction osmotique exercée par les cristaalloïdes du sang.

Il laisse l'autre patte postérieure intacte ; ceci étant, il

perfuse dans les artères des deux membres, du sang défibriné, à une pression au voisinage de 75 millimètres de mercure; le sang, ainsi perfusé, ressort par la veine fémorale et est réintroduit dans l'artère, sous pression constante.

Après une vingtaine de passages, on observe que le sang qui a circulé dans la patte intacte est inchangé, et qu'au contraire, celui qui a baigné la patte artificiellement œdématiée s'est dilué et a résorbé la plus grande partie de l'œdème.

Starling compléta sa démonstration en prouvant que cette résorption provenait bien d'une attraction exercée par les protéines sanguines : *in vitro*, dans un osmomètre fermé par une membrane péritonéale, il vérifie ce qu'il avait trouvé *in vivo*, savoir que le sérum sanguin:contenu dans l'intérieur, attire une solution saline extérieure.

Plus tard, Schulemann, Clark, mais surtout Krogh vérifient que les capillaires sont bien comparables à la membrane péritonéale employée par Starling et qu'ils sont hémiperméables, c'est-à-dire perméables aux crista-loïdes, non perméables aux protéines. Krogh ne signale que deux exceptions : le capillaire hépatique, et les capillaires intestinaux, qui semblent perméables aux protéines.

Quelques années plus tard, Bayliss précise ces notions et dans un schéma célèbre, systématise les rapports de la pression osmotique des protéines et de la pression sanguine lors des passages du sang à travers les capillaires : dans les capillaires artériels, la pression sanguine est supérieure à la pression osmotique des protéines, des liquides s'échappent du sang vers les espaces interstitiels ; c'est un territoire de filtration. Un peu plus avant, il arrive un point où les deux pressions se contrebalancent, aucun échange liquidien ne se produit. Au delà

enfin, vient la région des capillaires pré-veineux où la pression sanguine étant faible, la pression osmotique des protéines exagère son attraction et provoque une réabsorption des liquides interstitiels. Il résulte notamment de ces faits, que si la pression osmotique des protéines est faible, la filtration est accrue, la résorption diminuée; ces deux facteurs agissant dans le même sens, favorisent une accumulation des liquides dans les espaces interstitiels.

On a cherché à pénétrer plus avant l'explication de ces phénomènes, Starling et Moore pensaient que la pression osmotique des protéines était proportionnelle au nombre de micelles colloïdales; mais déjà Michaëlis et Ostwald attribuaient la pression osmotique aux sels adsorbés par les colloïdes.

Sørensen étudiant de manière plus précise les propriétés physiques des solutions d'ovalbumine cristallisée, voient que leur pression osmotique propre est très faible et varie surtout avec la concentration des solutions de sulfate d'ammonium employées, et la concentration en ions hydrogènes.

De même Loeb dans les travaux très étendus confirme qu'au point iso-électrique la pression osmotique des protéines est très minime et souvent presque négligeable par rapport aux grandes variations que lui font subir les acides ou les bases lorsqu'ils agissent sur les protéines en dehors de ce point iso-électrique.

Nous verrons ultérieurement que ces variations de la pression osmotique dites des protéines n'est pas croissante de manière continue en fonction des variations du pH, et qu'elle passe par un maximum avant de diminuer par une modification ultérieure plus ample et de même sens de ce pH.

Loeb a eu le mérite de montrer que ces variations de

l'action des acides et des bases, et aussi de l'action des sels neutres sur les protéines, étaient fonction uniquement de l'équilibre de membrane de Donnan et pouvaient être prévues mathématiquement suivant les lois de cet équilibre.

Vlès a montré qu'à pII constant on pouvait observer des variations analogues à celles que l'on observait dans les cas de variations du pH par la seule modification du point iso-électrique des albumines.

Quoiqu'il en soit du mécanisme de cette pression osmotique, Govaerts a construit un osmomètre lui permettant de mesurer directement la pression osmotique du sérum sanguin ou des sérosités de l'organisme.

Il a pu vérifier ainsi que la pression osmotique du sérum était abaissée chez certains œdémateux, la pression osmotique totale passant de 35 à 40 cm. d'eau, chiffre normal, à 20 ou 15 cm. et même moins.

D'autre part, il a vérifié également que la pression osmotique par gramme de protéine était diminuée, et que les fractions sérum-albumine et sérum-globuline ne développaient pas la même pression osmotique, la sérum-albumine développant une pression de 7 cm. 54 d'eau %, et les globulines une pression de 1 cm. 95 %.

Schade et Claussen vérifient par leurs études sur la pression onkotique les données générales de Govaerts ; de même von Farkas aboutit au même résultat et montre, de plus, que seule la sérum-albumine et la sérum-globuline ont une influence sur la pression osmotique, alors que la fibrinogène reste sans action.

On pouvait prévoir qu'indépendamment de son poids moléculaire plus faible (45.000) la sérum-albumine devait développer une pression osmotique plus grande que celle des globulines (poids moléculaire : plus de 100.000) car, ainsi que nous le verrons plus loin, la sérum-albu-

mine a un point iso-électrique plus bas à pH 4,7 que la sérum-globuline à pH 5,4, de sorte qu'aux environs de pH 7 la sérum-albumine est plus éloignée de son point iso-électrique, partant plus dissociée et plus active, comme permet de le prévoir l'effet de Donnan.

On peut se demander de plus si l'absence d'effet sur la pression osmotique du fibrinogène ne provient pas du fait que son point iso-électrique (pH 8 Kugelmass) est très voisin du pH du sérum et du plasma normal. Ceci n'est qu'une pure hypothèse mais qui semble correspondre à la réalité des faits.

Si, jusqu'ici, nous avons fait abstraction en parlant de la pression osmotique des protéines, c'est-à-dire de leur pouvoir d'attraction pour l'eau, des modifications de leur imbibition qui peuvent être liées aux modifications de coefficient lipocyttique de Mayer et Schaefer, c'est parce que ces modifications du rapport cholestérine acide-gras, semblent être un facteur indépendant, qui peut certes se surajouter dans certaines circonstances (néphroses), mais manque dans la plupart des cas.

Il se peut du reste, ainsi qu'il ressort des travaux de Mlle Fishberg en 1928, au Beth-Israel-Hospital, à New-York, que cette modification des lipoides totaux et de la cholestérine soit en quelque sorte une compensation, et témoigne d'une diminution du pouvoir d'imbibition des albumines tissulaires.

C'est en effet ce qu'elle a observé lors de la diminution des albumines sanguines et de leur pression osmotique chez les lapins saignés quotidiennement. Ce déficit semblait presque toujours exactement compensé par une élévation inverse du taux des lipoides et de la cholestérine.

C'est cet ensemble de notions qui a fait que nous avons limité nos études à celles des variations de la sérum-albumine et de la sérum-globuline dans nos recherches sur

le métabolisme de l'eau et des œdèmes chez les cirrhotiques, l'étude du fibrinogène et celle des lipoides nous ayant semblé moins fructueuse *à priori* ainsi que dans les quelques cas où nous avons tenté leur recherche.

CHAPITRE II

NATURE ET ORIGINE DES MATIÈRES PROTÉIQUES DU SANG

Les matières protéiques du plasma sanguin sont nombreuses, complexes, la constitution chimique propre de leurs fractions séparées par des méthodes de précipitations, est encore imprécise.

La première question qui se pose donc dès l'abord est de savoir si les analyses pratiquées et les dosages que nous allons nous-mêmes décrire, permettent d'isoler des variétés chimiques ayant une essence propre, une existence authentique *in vivo*, ou si elles ne constituent que des artéfacts dus à la précipitation chimico-physique *in vitro*.

Il nous apparaît comme infiniment probable ainsi que l'admet, Vlès, de Strasbourg « que les éléments protéiques isolés et reconnus par les chimistes, globulines, euglobulines, paraglobulines, albumines, etc., sont des entités chimiques isolables *in vitro*, mais qui, *in vivo*, où elles existent en présence, ne sont pas toujours dans certaines conditions de pH_i (point isoélectrique) indépendantes les unes des autres ».

« Ces colloïdes forment vraisemblablement des complexes les uns avec les autres, les charges des uns neutralisant partiellement les charges des autres, les éléments se collant et se protégeant mutuellement au hasard des rencontres électrolytiques, en un certain nombre de

complexes plus ou moins fragiles, plus ou moins complets. »

C'est pourquoi nous pensons, en dehors même du fait que ce n'est pas ici la place de décrire les diverses propriétés chimiques des fractions protéiques, que ces propriétés différentielles n'ont pas un grand intérêt pratique pour le médecin, les moyens artificiels employés de précipitation ou de solubilisation, ne pouvant pas être rencontrés dans l'organisme.

Au point de vue purement biologique, il ne nous semble pas intéressant de savoir par exemple, comme le signale Arthus, que l'on peut distinguer trois variétés de sérum-albumines α , β , γ , caractérisées chacune par une température différente de coagulation, ou de dissocier par des précipitations savamment graduées toute une variété de globuline : euglobuline, pseudoglobuline, fibrino-globuline, acétoglobuline, etc...

Toutes ces protéines sont toujours en solution dans le sang circulant, jamais elles ne sont précipitées, encore moins coagulées, et leur isolement *in vitro* est obtenu par des moyens tellement brutaux, qu'il n'est pas exagéré d'avancer que ces corps et leurs propriétés n'ont plus aucun rapport avec ce qu'ils étaient *in vivo*.

On se rirait d'un expérimentateur qui étudierait le mouvement des vagues de la mer, sur un bloc de glace dans une éprouvette, et pourtant l'eau prise en bloc est moins altérée dans sa nature et moins éloignée de sa forme première, que ne le sont les diverses fractions protéiques isolées *in vitro* de leur nature primitive et de leur forme première dans le sang circulant.

Nous pensons par conséquent qu'au lieu de chercher à multiplier à l'extrême les différentes variétés artificielles d'albumines et de globulines, il y a intérêt au contraire à les réduire et à ne les grouper que de la manière dont

elles apparaissent groupées naturellement et physiologiquement. Ainsi on parviendra à considérer plus facilement leurs variations relatives d'ensemble et à saisir l'allure générale des phénomènes. C'est pourquoi, faisant abstraction de la fibrine et du fibrinogène parce qu'ils n'exercent pas, semble-t-il, de pression osmotique, pour les raisons que nous avons dites et profitant aussi de ce qu'ils s'éliminent facilement par la coagulation spontanée du sang, nous ne considérons que le sérum, et dans le sérum :

D'une part que les albumines globalement considérées ;

D'autre part que les globulines également globalement considérées.

Nous appellerons sérum-albumines les protéines qui restent solubles dans le sulfate d'ammonium à demi-saturation, tandis que nous appellerons sérum-globulines les protéines qui précipitent dans les mêmes conditions, choisissant à dessein pour cette définition restreinte précisément le sel que nous avons employé dans notre technique de dosage.

C'est donc volontairement que nous ne donnons pas de ces substances de définition plus vaste, puisque nous les considérons que comme des témoins artificiels dont il sera seulement intéressant de comparer les valeurs relatives dans les différents cas que nous envisagerons et dans les différentes expériences que nous décrirons.

Cependant, avant d'aller plus loin, il nous paraît utile de justifier cette limitation de nos recherches en marquant deux ordres de propriétés véritablement biologiques, celles-là, qui permettent pourtant de légitimer dans une certaine mesure la division en trois grands groupes des matières protéiques du sang :

Groupe des albumines ;

Groupe des globulines ;

Groupe du fibrinogène.

Les arguments biologiques sont tirés : le premier d'une des propriétés que nous verrons (dans la 4^e partie) être l'une des plus importantes des matières protéiques *in vivo* ; leur point iso-électrique, le second de l'origine même de ces albumines sanguines et de leur vitesse de réparation différentes, qui permettent cette même scission et ce même groupement physiologique.

En effet, d'une part on constate que le point isoélectrique (pIli) véritable point critique des propriétés des diverses albumines, se révèle très différent pour les trois groupes d'albumines envisagées : de 4,7 pour les sérum-albumines (Michaëlis, Davidsohn, Kugelmass) voisin de 5,4 pour les globulines (Rohna et Michaëlis, Govaerts, Coulter) et au contraire beaucoup plus élevé pour le fibrinogène, 8,0 et la fibrine 7,2 (Kugelmass).

D'autre part on remarque :

a) La constance spécifique du taux de ces diverses albumines dans les différentes espèces animales ;

b) Surtout leur vitesse de régénération différente en cas de destruction, marquant une genèse différente pour le fibrinogène, la sérum-albumine, la sérum-globuline et réalisant par conséquent une véritable expérience physiologique permettant la scission de l'individualisation des trois mêmes groupes de protides.

Il est donc nécessaire d'ouvrir ici une parenthèse pour décrire ce que l'on sait de l'origine des différentes protéines de l'organisme.

Cohn et surtout Howe dans une série de travaux remarquables ont apporté une importante contribution à cette étude, que Whipple et son école avaient inauguré dans une série d'expériences célèbres.

L'origine cellulaire des protéines plasmatiques est

certaine pour ces auteurs, la seule question qui se pose est de savoir si les différentes fractions qui les composent présentent des similitudes avec peut-être une origine différente, ou au contraire une origine commune et une parenté réelle.

Le « cycle vital » des protéines est mal connu. L'examen du développement chez l'embryon de poulet marque que les vaisseaux sanguins dérivent des cellules dites angioblastes, dérivées elles-mêmes par différenciation du mésoderme et qui, à leur tour, produisent l'endothélium, le plasma sanguin et les globules rouges. C'est dire qu'embryologiquement le premier plasma sanguin résulte d'un processus de destruction cellulaire et est différent par essence dans son origine du liquide interstitiel, Sabin cité par Howe pense que ce mode de formation ne persiste pas au niveau des endothéliums vasculaires de l'adulte, sauf peut-être au niveau du tissu hépatique.

Par ailleurs, il existe un certain nombre de faits concernant les protéines du plasma, qui révèlent l'existence d'un mécanisme régulateur déterminant soit leur production, soit leur utilisation, soit l'ensemble des deux phénomènes, tels sont :

a) la relative uniformité de la concentration totale en protéines, et de leurs proportions réciproques dans des conditions semblables ;

b) la constance spécifique déjà citée plus haut de ces deux facteurs et leurs variations suivant les différentes espèces animales ;

c) la teneur croissante en albumine du sérum dans les premiers âges de la vie, et l'allure même des modifications des différentes fractions de protéines au cours de cette évolution ;

d) l'influence de facteurs extrinsèques sur l'une des

fractions protéiniques, sans changement notable des autres ;

e) La tendance à la disparition graduelle d'un accroissement momentané de la concentration de la totalité des protéines ou d'une fraction de celles-ci indiquant le retour et la tendance vers un équilibre.

Bref, cet ensemble de constatations tend à prouver l'existence d'un taux spécifiquement constant de protéines dans le sérum, et l'existence d'un mécanisme régulateur automatique des variations soit physiologiques, soit pathologiques de celles-ci autour de leur point d'équilibre.

A ce point de vue des variations physiologiques, on observe que l'ingestion d'aliments ou de boissons n'a sur les protéines que des effets peu marqués et transitoires.

Au contraire, Torben-Geill à la suite des travaux de Robertson insiste sur le fait que le jeûne produit des effets différents sur les protéines du sérum des herbivores d'une part, et des carnivores et des omnivores d'autre part ; chez les premiers le jeûne accroît la proportion de sérum-albumine et tend à abaisser le taux des globulines au contraire chez les derniers le taux des albumines restant à peu près constant, tandis que celui des globulines s'élève légèrement. Nous pensons que ces effets inverses peuvent s'expliquer par le fait que l'autophagie, c'est-à-dire la nutrition aux dépens de substances surtout protéiques et grasses, apporte des perturbations importantes au régime habituel des herbivores ; tandis que celui des carnivores et des omnivores n'est modifié que quantitativement et non qualitativement.

Quoiqu'il en soit, les variations physiologiques les plus intéressantes ont été observées lors de l'appauvrissement expérimental du sang en albumines par des saignées larges et répétées, et l'étude de la régénération

dissociée dans le temps pour les différentes fractions protéiques, très rapide pour le fibrinogène, rapide pour les globulines, plus lente pour les sérum-albumines, a jeté sur la genèse de ces différentes fractions les plus grands éclaircissements.

Le fibrinogène montre de beaucoup les variations les plus intenses et les plus rapidement transitoires de toutes les protéines, au point qu'il semble au premier abord que l'on soit autorisé à lui considérer une origine et une destinée indépendantes, différentes de celles des autres protéines.

Les remarquables travaux de Smith, Belt et Whipple, ceux de Howe de Peterson, Lewisson et Al, ceux plus récents de Foster et Whipple, permettent d'assigner au fibrinogène une origine presque exclusivement hépatique, indépendamment des réserves réparties dans l'organisme en particulier au niveau du tractus intestinal.

En effet, la seule condition expérimentale qui cause, ou plus exactement qui est associée à une basse teneur en fibrine du sang, est une lésion aiguë et étendue du foie. Les lésions tissulaires, septiques et aseptiques qui sont des excitants habituels de la production du fibrinogène, sont incapables d'empêcher la chute de sa teneur dans le sang en cas de lésion hépatique étendue.

Mathews est un des seuls auteurs qui soit opposé à l'idée de l'origine prédominante hépatique du fibrinogène, il incline à penser qu'il provient soit des organes hématopoiétiques, et de la moelle osseuse, soit de la désintégration des leucocytes, ou même des globules rouges.

Quoiqu'il en soit, la rapidité et la brusquerie de la réparation des pertes en fibrinogène contrastant avec la progressivité lente de la réformation des autres portions protéiques du sérum, constituent à elles seules des

arguments importants en faveur de l'origine indépendante du fibrinogène qu'elle soit à prédominance hépatique, ce qui est vraisemblable, ou non.

En ce qui concerne l'origine des autres fractions protidiques du sérum, bien des obscurités persistent encore; il semble que l'on puisse cependant affirmer aujourd'hui que contrairement aux opinions de Herzfeld et Klinger et de Starlinger, il n'existe pas d'interdépendance étroite entre la sérum-albumine et la sérum-globuline, et que celle-ci n'est pas une dérivée de celle-là.

Indépendamment de leur différenciation chimique, sujette à caution, en raison des moyens mis en œuvre pour les séparer et des transmutations possibles, il existe des arguments cliniques expérimentaux en faveur de leur individualité.

Cliniquement en effet leurs différences se confirment à la fois physiologiquement et pathologiquement parce que leurs variations ne sont ni parallèles ni simultanées, ni progressives, mais au contraire variables, souvent complètement décalées dans le temps, parfois soudaines en un mot, indépendantes.

Expérimentalement : Berger montre la répartition différente de la globuline qui prédomine dans le foie et dans le rein tandis que la sérum-albumine prédomine dans les extraits musculaires. Gutzeit par la perfusion des organes du lapin montre la prédominance de la concentration en globuline dans les liquides de perfusion, concentration du reste supérieure à celle du sérum sanguin.

Bien des incertitudes cependant persistent, quant aux interrelations entre les albumines et les globulines plasmatiques et tissulaires.

Linder, Lundsgaard et Van Slyke pensent que l'accroissement de la sérum-globuline, normalement élevée chez

les animaux jeunes, représente un trouble métabolique qui rapproche au cours de la maladie ou de l'immunisation, les organismes de la forme première de production protéinique.

Whipple et ses collaborateurs, Kerr et Hurwitz, dans leurs expériences, marquent que la rapidité de formation de la sérum-globuline et de la sérum-albumine est essentiellement différente, que cette dernière se reforme très lentement, alors que la première se reforme beaucoup plus vite. Ils montrent de plus, qu'en cas de blessures hépatiques, il semble y avoir un certain parallélisme entre la reconstitution des cellules du parenchyme hépatique et la réapparition des protéines plasmatiques, et de plus que lors de l'extériorisation du foie de la circulation par une fistule d'Eck, on retarde considérablement la réparation protéinique.

Ces auteurs pensent par conséquent que le foie joue encore, comme pour la réparation du fibrinogène, un rôle prédominant, quoique moins exclusif dans la constitution de la sérum-albumine et de la sérum-globuline.

Toujours en résumé, la réparation des protéines sanguines, indépendamment de tous facteurs extérieurs alimentaires peu importants, se fait essentiellement proportionnellement à l'activité de la cellule hépatique agissant de manière immédiate pour la réparation de fibrinogène, plus lente pour la réparation des sérum-globulines, plus lente encore pour la réparation des sérum-albumines.

Plus brièvement encore, le foie répare les pertes de l'organisme et fibrinogène en quelques heures, celles des globulines en quelques jours, celles de sérum-albumine parfois en plus d'une semaine.

Ainsi donc, cet exposé nous amène à une double conclusion :

1° Nous refusant à admettre l'utilité de divisions arti-

ficielles à l'infini des diverses fractions protéiques, nous reconnaissons cependant l'utilité et la légitimité de la scission naturelle en 3 groupes fournis par l'étude de la genèse des protéines et de leurs variations physiologiques :

- Groupe du fibrinogène ;
- Groupe des sérum-albumines ;
- Groupe des sérum-globulines.

Dans ce qui va suivre, nous n'étudierons que les albumines du sérum, et par conséquent que les deux derniers groupes, le premier celui du fibrinogène se séparant spontanément par coagulation : son rôle bien que primordial ne semblant pas avoir la même importance pour les raisons que nous avons dites, dans l'ordre des phénomènes qui nous intéressent.

2° De cet exposé ressort aussi le rôle du premier plan que joue la cellule hépatique dans le métabolisme des matières protéiques de l'organisme et il n'est pas par conséquent irrationnel de penser *à priori* que dans les affections hépatiques où vont se rencontrer avec fréquence des troubles du métabolisme de l'eau, ceux-ci puissent être liés directement ou indirectement à des modifications des diverses albumines du sérum.

CHAPITRE III

TECHNIQUES DE DOSAGES UTILISÉES DANS CES RECHERCHES

Nous nous bornerons à indiquer ici la technique que nous avons utilisée pour tous nos dosages de sérum-albumine et de sérum-globaline, qui ont été dosées chacune séparément par une méthode pondérale perfectionnée de précautions minutieuses, permettant de comparer entre eux tous les résultats obtenus de sérums différents.

Certes, nous aurions pu employer les méthodes de dosages azotométriques suivant la technique de Pregl qui donne d'excellents résultats combinée à la méthode de Howe de séparation des sérines et des globulines par le sulfate de soude anhydre, mais cette dernière méthode, simple en apparence, nous a semblé en réalité extrêmement délicate et longue, si l'on veut l'appliquer avec la rigueur expérimentale nécessaire à éviter les causes d'erreur.

Nous dirons plus loin (III^e partie) pourquoi les dosages réfractométriques, même modifiés suivant la technique de Robertson, permettant de faire le départ entre les différentes fractions protéiques du sérum, sont sujets à caution, précisément dans les cas intéressants, où une teneur élevée en globulines et en lipoides des sérums vient fausser les lectures.

Mais auparavant, nous tenons à exprimer toute notre gratitude au Dr Machebœuf, chef de Laboratoire à l'Ins-

titut Pasteur, à qui nous sommes redevables de la technique ci-dessous, qu'il a lui-même expérimentée et perfectionnée lors de ses recherches remarquables sur les lipides, les stérols et les protéïdes sériques, tant dans le laboratoire de Sørensen que dans celui de Gabriel Bertrand. Nous tenons aussi à exprimer notre reconnaissance à Mlle Laurent et à Mme Guerlin-Maunoury dont les conseils et la collaboration nous ont été précieux pour mener à bien cette tâche.

Avantages et principes de la méthode ci-dessous décrite.

Elle permet avec un matériel simple, une quantité relativement minime de sérum (2 à 5 cc.) et dans un temps relativement court de doser séparément la sérum-albumine et la sérum-globuline d'un sérum avec des causes d'erreur infimes.

Le principe de la méthode est en effet le suivant :

Après séparation par double précipitation par le sulfate d'ammonium à pH fixe, de la sérum-albumine et de la sérum-globuline, chacune de ces fractions est traitée séparément, précipitée par l'alcool bouillant, lavée à l'éther et à l'eau bouillante avant d'être séchée et pesée.

Cette méthode simple présente donc elle-même le triple avantage :

1° De permettre la séparation complète des sérum-albumines et globulines à pH constant.

2° D'assurer la précipitation totale de la fraction traitée étant donné l'action brutale de l'alcool bouillant.

3° D'obtenir un précipité pur rendu exempt de lipoïdes et de sels par le double lavage à l'éther et à l'eau bouillante.

Matériel et produits nécessaires.

Une centrifugeuse rapide (au moins 6.000 tours) à la minute.

Une balance de précision au 1/10 de milligramme.

Un bain-marie, une étuve, une trompe à eau, des entonnoirs de Buchner, des tubes à centrifuger et des beschers en pyrex, des pipettes graduées.

Trois produits chimiques seulement sont nécessaires :

Une solution saturée de sulfate d'ammonium neutralisée au préalable par l'addition de quelques gouttes d'ammoniaque jusqu'à l'obtention de la neutralité au bleu de bromothymol.

De l'alcool à 95°.

De l'éther sulfurique.

Description de la technique elle-même dans ses détails :

5 cc. du sérum à examiner très exactement mesurés, sont prélevés bien exempts de globules rouges et mis dans un tube à centrifuger.

On ajoute un volume égal soit 5 cc. de la solution de sulfate d'ammonium saturée, neutralisée. On agite, on laisse reposer 2 minutes. On centrifuge 1/4 d'heure à 6.000 tours.

Les globulines ont précipité, les albumines sont restées en solution dans le liquide clair qui surnage le précipité.

Après avoir décanté cette solution d'albumine (a_1) on redissout le précipité de globulines avec la plus petite quantité possible d'eau distillée (5 cc. en moyenne) en triturant avec un agitateur.

Lorsque les globulines sont dissoutes complètement on les précipite comme lors de la première opération, en ajoutant une quantité de sulfate d'ammonium égale à la

quantité d'eau ajoutée (soit 5 cc.). On agite le tube, on laisse reposer 2 minutes, on centrifuge 1/4 d'heure à 6.000 tours.

On obtient un précipité de globuline soit G et une nouvelle solution d'albumine soit (a_2) constituée par les sérum-albumines ayant échappé lors de la première précipitation. On décante cette solution d'albumine (a_2) et on la joint à la première solution d'albumine (a_1) on obtient ainsi une solution contenant la totalité des albumines du sérum, soit A.

Ceci fait, la séparation étant effectuée, on traite séparément et de manière identique la solution A le précipité G.

La solution A est versée dans un bescher en pyrex, le tube qui la contenait est rincé plusieurs fois à l'eau distillée, l'eau de lavage est ajoutée dans le bescher en rinçant les parois du tube de manière à éviter toute déperdition d'albumine.

On ajoute ensuite à cette solution approximativement 4 fois son volume d'alcool à 95° et l'on porte au bain-marie, en ayant soin de couvrir le bescher afin d'éviter une évaporation trop rapide et de laisser au bain-marie 1/4 d'heure à partir du moment où l'alcool se met à bouillir.

Pendant cette ébullition on équilibre deux filtres, que l'on applique exactement l'un contre l'autre sur un entonnoir de Buchner relié à une trompe à eau.

L'ébullition terminée, les albumines ont précipité complètement, on décante le liquide qui surnage sur les 2 filtres superposés (1) on lave dans le bescher très soigneusement le précipité deux fois à l'éther, deux fois à l'eau bouillante, avant de le verser lui-même sur le filtre, ainsi que les eaux de rinçages du bescher.

1. L'avantage d'employer deux filtres superposés consiste dans ce fait que le filtre inférieur employé comme tare subit exactement toutes les mêmes opérations que le filtre supérieur qui retiendra le précipité.

L'opération est terminée, il ne reste plus qu'à sécher les filtres, à l'étuve pendant 6 heures à 80° puis d'effectuer la pesée à la microbalance : l'excès de poids du filtre supérieur qui a retenu le précipité sur le filtre inférieur, marque la quantité de sérum-albumine contenue dans les 5 cc. de sérum. On multiplie ce chiffre par 200 pour ramener au litre.

En ce qui concerne le précipité de globulines G, celui-ci est redissout dans de l'eau distillée et traité exactement de la même manière que la solution A.

Les albumines totales du sérum sont naturellement obtenues par l'addition des résultats obtenus pour la sérum albumine et la sérum-globuline.

Par ailleurs, nous ne ferons que signaler les méthodes classiques employées pour les autres dosages cités dans ce mémoire : méthodes de Kümagawa et Suto pour le dosage des lipoïdes, de Grigaut pour le dosage de la cholestérine, de Laudat pour le dosage des chlorures plasmatiques et globulaires, de la double pesée en boîte tarée pour la teneur en eau du sérum.

•

DEUXIÈME PARTIE
(ÉTUDE CLINIQUE)

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DES VARIATIONS DES ALBUMINES DU SÉRUM SANGUIN DANS TRENTE-DEUX CAS DE CIRRHOSE

REMARQUES PRÉLIMINAIRES.

Dans toutes les observations de cirrhotiques qui suivent, nous nous sommes attachés à choisir les cas les plus typiques, malades alcooliques indemnes de syphilis, de tuberculose cliniquement apparentes, à Bordet-Wassermann négatifs, sans bacilles de Koch dans les crachats, indemnes également de tares rénales, ne présentant ni albuminurie, ni cylindrurie, ni élévation anormale du taux de l'urée sanguine ni hypertension artérielle.

La typicité des cas que nous nous sommes efforcés de rapporter, nous permettra d'être extrêmement brefs sur leurs particularités cliniques et de concentrer toute notre attention sur l'étude de leurs modifications humorales.

Chaque malade étudié a été mis à un régime constant, le régime déchloruré lacto-végétarien de l'hôpital ; pour chaque malade des courbes ont été établies marquant quotidiennement la quantité de boisson ingérée, la quantité d'urine excrétée, le poids du malade. Nous ne rapporterons pas toutes ces courbes dont la lecture serait fastidieuse, mais nous signalerons lorsqu'il y aura lieu, leurs modifications en rapport avec une modification du traitement ou une modification humorale.

Toutes les prises de sang ont été effectuées (sauf exceptions signalées) le matin à 9 heures, le malade étant à jeun depuis la veille au soir.

CAS N° 1

M. Lef., 32 ans. Cirrhose de Laënnec avec ascite, épanchement pleural bilatéral, légers œdèmes et hématuries.

Liquide pleural et liquide ascitique, même aspect sérofibrineux et hémorragique et même formule : globules rouges en grand nombre, très nombreux lymphocytes, quelques polynucléaires, rares cellules endothéliales.

Date	Liq. exam.	Alb. ‰	Glob. ‰	A Tot. ‰	$\frac{A}{G}$
29/4	Sérum	28	40	68	0,7

Evolution rapide vers la mort qui se produit 3 jours après l'examen précédent, l'autopsie confirme l'atrophie cirrhotique du foie et révèle cependant une petite rate scléreuse.

CAS N° 2

M. Bouch., 47 ans. Cirrhose de Laënnec au début. Antécédents éthyl. avérés et avoués, 5 à 6 litres de vin par jour, plus de nombreux apéritifs. Ascite apparue depuis novembre 1928. A été 3 fois ponctionnée depuis cette date jusqu'à l'époque actuelle, mai 1929.

A fait en février 1929 un séjour dans le service pour des phénomènes de congestion pulmonaire, accompagnée d'un syndrome pleurétique de la base droite.

A ce moment : liquide pleural séro-fibrineux :

Cellules endothéliales.....	46 ‰
Lymphocytes.....	48 ‰
Polynucléaires.....	6 ‰

Liquide d'ascite :

Cellules endothéliales.....	21 %
Lymphocytes.....	74 $\frac{0}{0}$
Polynucléaires.....	5 $\frac{0}{0}$

A cette époque, le malade n'avait qu'une ascite légère, accompagnée d'hépatomégalie peu accentuée (foie non ptosé débordant de 2 travers de doigts les fausses côtes) et de splénomégalie. Seule une ponction exploratrice de l'ascite a été pratiquée, le malade a été mis au traitement par le foie de veau 200 grammes par jour, et s'est rapidement et complètement amélioré en 8 jours sous cette influence, disparition des douleurs abdominales, du météorisme, sans du reste que l'on observe de modifications de poids: invariablement fixé à 45 kilos. En mai, juin, juillet 1929, le malade fait à nouveau plusieurs séjours dans le service par suite de la reproduction de son ascite.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0,00	A tot. 0,00	A G	Remarques
14/5	Sérum	32	28	60	1,14	Régime déchloruré.
14/5	Ascite	5	13	28	0,38	Ponction de 6 litres. Cellules endothél. 43 %. Lymphocytes 56 %. Polynucléaires 1 %.
21/5	Sérum	43	36,2	79	1,6	Après ingestion pendant 8 j. de 200 gr. de foie de veau quodien.
24/6	Sérum	33,6	48	81,6	0,7	Après quelques jours de régime salé, état aggravé.
2/7	Sérum	34,5	45,4	79,9	0,76	Etat aggravé.
8/7	Sérum	36,9	42,8	79,7	0,86	Après 5 jours, 7 gr. de CaCl ² quotidiens.
12/7	Sérum	32,4	39	71,4	0,83	4 jours après cessation de CaCl ² .
13/7	Ascite	18	18,4	36,4	0,98	Ponction de 4 litres. Nombreux globules rouges. Cellules endothélial. . 4 %. Lymphocytes..... 65 %. Polynucléaires..... 1 %.
22/7	Sérum	31	47,3	78,3	0,65	Après 8 jours, 8 gr. de CaCl ² quotidien.

CAS N° 3

All. 64 ans. Cirrhose de Laënnec typique avec œdèmes importants chez un éthylique ancien. Evolution vers l'aggravation progressive en dépit de toute thérapeutique.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Remarques
14/4	Sérum	30,2	44,6	74,8	0,67	
15/4	Ascite	5,9	11,2	17,1	0,32	Ponction 3 litres. Cellules endothél. 16 %. Lymphocytes ... 28 %. Polynucléaires... 56 %.
14/5	Ascite	7	10	17	0,7	Ponction 6 litres. Cellules endothél. 14 %. Lymphocytes ... 84 %. Polynucléaires .. 2 %.
21/5	Sérum	41	39,1	80,1	1,04	Après 8 jours, 8 gr. de CaCl ² quotidiens.
13/6 (9 h.)	Sérum	25,2	47,2	72,4	0,53	Malade étant sorti a mangé salé.
13/6 (11 h.)	Sérum	24,1	49,4	73,5	0,48	Une heure après la fin de la ponction de ascite.
21/6 (10 h.)	Sérum	26	44,4	70,4	0,58	Après 7 jours avec 10 gr. NaCl quotidiens.
21/6 (12 h.)	Sérum	25,2	45	70,2	0,56	Une heure après, fin de ponction d'ascite.
21/6 (15 h.)	Sérum	24	42	66	0,57	4 heures après ponction.
21/6 (21 h.)	Sérum	24,4	38,6	63	0,65	10 heures après ponction.
22/6 (10 h.)	Sérum	24,8	38	62,8	0,65	24 heures après ponction.
21/6	Ascite	6	7,8	13,8	0,76	
3/7	Ascite	4,2	7,6	11,8	0,55	
3/7	Liquide d'œdème	1,5	1,5	3	1	
15/7	Sérum	25	40,1	65,1	0,62	
13/8	Sérum	18	35,4	63,4	0,60	
4/9	Sérum	11,6	45,2	56,8	0,25	Veille de la mort.

CAS N° 4

M. Marc 34 ans. Cirrhose de Laënnec typique. Ethylique avéré ; premiers troubles décembre 1927.

Première ponction mai 1928 ; depuis ce moment jusqu'à son entrée dans le service en avril 1929 a été ponctionné 13 fois, dont 8 fois depuis janvier, quantités de liquide variant entre 12 et 14 litres.

Petit foie, grosse rate, gros œdèmes des membres inférieurs, double épanchement pleural séro-fibrineux abondant.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Remarques
12/4	Ascite	11	10	21	1,1	Ponction retire 11 litres. Cellules endoth. 20 %. Lymphocytes... 84 %. Polynucléaires... 2 %.
14/4	Sérum	28,8	40,1	68,9	0,7	
22/4	Sérum	30	40	70	0,75	
30/4	Liquide pleural	21	21	42	1	760 cmc. retiré base droite. Cellules endothél. 20 %. Lymphocytes... 74 %. Polynucléaires... 6 %.
30/4	Liquide d'œdème	0,5	0,5	1	1	
21/5	Sérum	43	39,6	82,6	1,08	Après 8 jours avec 8 gr. de CaCl ² quotidiens.
30/5	Sérum	31,4	48	79,4	0,65	Après 8 jours sans trait.
11/6	Ascite	17,6	17,4	35	1,01	Ponction retire 1 lit. 750. Cellules endoth. 33 %. Lymphocytes... 67 %.
11/6 (11 h.)	Sérum	36,4	46,6	83	0,78	Après 10 jours avec 6 gr. de CaCl ² quotidiens.
11/6 (12 h.)	Sérum	33,9	45,4	79,3	0,74	1 heure après ponction.
11/6 (13 h.)	Sérum	30	46,4	76,4	0,64	2 heures après ponction.
11/6 (14 h.)	Sérum	31,8	45	76,8	0,70	3 heures après ponction.
11/6 (15 h.)	Sérum	32,7	44,8	77,5	0,72	4 heures après ponction.
11/6 (17 h.)	Sérum	34	44,6	78,6	0,76	6 heures après ponction. (dîner léger sans viande).
11/6 (19 h.)	Sérum	34	44,1	78,1	0,77	8 heures après ponction.
11/6 (21 h.)	Sérum	33,3	44	77,3	0,75	10 heures après ponction.
12/6 (10 h.)	Sérum	36	41	77	0,87	24 heures après ponction.

Evolution. — Sous l'influence du repos du régime déchloruré, de la médication chlorurée calcique, le malade s'améliore progressivement ; son poids qui oscillait autour de 63 kgs à son entrée à l'hôpital, se stabilise autour de 55 kgs pendant les 3 semaines qui précèdent sa sortie en juin. Les œdèmes ont disparu, les épanchements pleuraux se sont résorbés après une seule ponction évacuatrice, l'ascite a diminué de volume et ne nécessite plus de ponction.

La thérapeutique par ingestion de 200 gr. de foie de veau par jour essayé chez ce malade au début de son séjour à l'hôpital, s'est montrée ici totalement inefficace.

CAS N° 5

Cirrhose de Laënnec avec ascite volumineuse.

Il est utile de donner dans ce cas quelques précisions cliniques plus grandes pour faire ressortir certaines particularités évolutives, et notamment l'action remarquable du traitement par le foie de veau à fortes doses continues.

M. Nay, 42 ans. Grand éthylique, 4 litres de vin par jour, 5 apéritifs, pas d'autres antécédents.

Début de la maladie décembre 1927 : par troubles digestifs, vomissements, diarrhée, anorexie.

Apparition simultanée de subictère, d'épistaxis, de fatigabilité, d'amaigrissement, tandis que le ventre augmente progressivement de volume.

Première ponction juin 1928 ; depuis cette époque jusqu'en avril 1929 13 ponctions faites soit à Boucicaut, soit à Cochin, depuis janvier jusqu'en avril une ponction tous les 15 jours retirant de 15 à 23 litres de liquide (chiffres vérifiés exacts, indépendamment des dires du malade).

Tous les essais de traitement par le neptal, le cyanure, le bismuth, le Cl⁹ Ca ont été infructueux.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb tot. 0/00	A G	Remarques
12/4	Ascite	7,5	8,4	15,9	0,89	Evacuation de 15 lit. d'asc. Cellules endothél. 30 % Lymphocytes... 68 % Polynucléaires... 2 %
14/4	Sérum	14,2	51,2	65,4	0,27	
21/5	Sérum	38	34	71	1,10	Après ingestion pendant 8 j. d'une ampoule d'extrait de foie de veau liquide correspondant à 200 gr. de foie frais.
29/5	Sérum	30	46,8	76,8	0,64	Après 8 jours de cessation de traitement.
25/6	Sérum	36,4	38,6	75	0,98	Après 15 jours d'ingestion quotidienne de 100 gr. de foie de veau frais.
11/11	Sérum	40	41	81	0,97	Amélioration persistante.

Evolution. — A son entrée dans le service le malade se présentait avec une ascite très volumineuse, des œdèmes des membres inférieurs, de subictère.

Foie palpable quoique petit car ptosé, rate non perceptible.

A son entrée dans le service le malade pesait 85 kgr. 600 ; il perd 3 kgr. en 8 jours par le seul régime déchloruré, puis on

ponctionne son ascite, on retire 15 litres de liquide. Le poids tombe à 66 kgr. mais le malade continue à maigrir pendant les quatre jours qui suivent l'évacuation de son ascite, son poids tombe à 63 kgr. 700.

De là son poids remonte progressivement en un mois à 80 kgr. pour redescendre progressivement à 77 kgr. sans ponction.

Pendant la durée de son séjour le malade a reçu par ingestion l'équivalent de 200 grammes de foie de veau frais par jour, sous forme d'extrait liquide. Sous cette influence on a noté une grosse amélioration tant subjective qu'objective (reproduction très lente d'une ascite jusque là à reproduction très rapide ; disparition du subictère).

Ainsi que le démontre le tableau joint, l'amélioration humorale a été parallèle à l'amélioration clinique et a persisté avec elle.

CAS N° 6

Cirrhose hypertrophique avec ascite et œdèmes.

M. Ch. 53 ans. Antécédents éthyliques très marqués, le malade, cuisinier, est un gros mangeur et buveur habituel de 4 à 5 litres quotidiens de vin ou bière, plus de nombreux apéritifs. Le début des troubles actuels : troubles digestifs, fatigue, augmentation de volume du ventre, remontent à 4 mois.

Par ailleurs 3 crises de rhumatisme articulaire aigu avec endocardite.

Actuellement gros foie débordant de un travers de main les fausses côtes, non douloureux, malgré la présence de lésion mitrale.

Rate percutable non palpable même après évacuation de l'ascite.

Ascite volumineuse, et gros œdèmes des membres inférieurs.

Dates	Liquide prélevé	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
23/4	Sérum	28,6	39,3	67,9	0,73	
23/4	Ascite	9,8	12,5	22,3	0,78	12 litres d'ascite. Cellules endothél. 36 %. Lymphocytes... 60 %. Polynucléaires... 4 %.
6/5	Sérum	34	46	80	0,73	Après 3 jours de traitement par ingestion de 1 gr. d'atophan per die.
21/5	Ascite	8,4	12,4	20,4	0,67	12 litres d'ascite. Cellules endothél. 8 %. Lymphocytes... 88 %. Polynucléaires... 6 %.

Evolution. — Le malade pesait 97 kgr. à l'entrée ; après évacuation de 12 litres d'ascite son poids tombe à 84 kgr. 700.

En 15 jours son ascite se reforme au volume primitif, en vidant presque complètement les œdèmes des membres inférieurs ; le poids est alors de 90 kgr. ; après évacuation de 13 litres d'ascite le poids tombe à 77 kgr. 500.

En 10 jours l'ascite se reforme à nouveau, le malade atteint 86 kgr., après ponction de 12 litres, 250 d'ascite, le poids tombe à 73 kgr. 450, soit 11 kgr. 250 de moins qu'après la 1^{re} ponction.

La malade ne suit pas son régime, il sort sur sa demande, et est perdu de vue.

CAS N° 7.

Mme Ren., 60ans. Cirrhose atrophique ayant évolué sans œdèmes de manière progressive et rapide.

Peu d'éthylisme, antécédents lointains de coliques hépatiques.

Affection actuelle évoluant depuis 4 mois, manifestée d'abord par fatigue progressive, troubles digestifs, épistaxis, subictère, augmentation de volume du ventre.

Petit foie, rate non perceptible, pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Pas de stigmates nerveux.

Souffle mitro-aortique de la base.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G.	Remarques
29/4	Sérum	27,6	49	76,6	0,56	
30/4	Ascite	6	14	20	0,42	
27/5	Sérum	20,6	34,4	55	0,56	
3/6	Sérum	15,2	65	80,2	0,23	
3/6	Ascite	6	12,8	18,8	0,46	Après ingestion pendant 8 j. de deux ampoules liquides correspondant à 300 gr. de foie de veau frais.

Evolution. — Rapidement progressive, malgré régime déchloruré, et l'hopothérapie hépatique, morte le 10 juin après avoir présenté pendant 3 jours des phénomènes d'insuffisance hépatiques, hémorragies profuses gastriques et intestinales, subictère défaillance cardiaque. Œdèmes tardifs des membres inférieurs apparus 8 jours avant la mort. Autopsie confirme cirrhose type Laënnec.

CAS N° 8.

M. F... Cirrhose de Laënnec avec œdèmes légers des membres inférieurs, ayant évolué rapidement vers la mort par insuffisance hépatique aiguë, subictère, hématoméses, intolérance gastrique absolue, tous phénomènes peut-être déclanchés par une réaction péritonitique subaiguë dans le décours d'une ponction, comme le cas a été fréquemment signalé par Lemierre et Lévesque.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 10/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
30/4	Sérum	26,7	43,6	70,3	0,61	
30/4	Ascite	5,6	4,4	10	1,27	Ponction 12 litres. Cellules endothél. 24 %. Lymphocytes 48 %. Polynucléaires... 1 %.

Le lendemain de la ponction: frissons, fièvre, mauvais état général et modification complète de la formule:

Cellules endothéliales.....	5 %
Lymphocytes.....	6 %
Polynucléaires	89 %

Le surlendemain

Cellules endothéliales.....	3 %
Lymphocytes	4 %
Polynucléaires	23 %

Le liquideensemencé sur gélose a donné une culture de colibacilles.

CAS N° 9.

M. Gr..., 45 ans. Cirrhose de Laënnec avec ascite et syndrome pleurétique de la base droite sans œdème, ayant régressé spontanément sans ponction autre que des ponctions exploratrices, et sous la seule influence du régime déchloruré, des cholagogues, atophan, sels biliaires, ultérieurement du chlorure de calcium.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
30/4	Sérum	40	41	81	0,97	Ascite, vient de régresser spontanément après 2 mois de traitement par atophan, extrait hép.
24/5	Sérum	33	34,2	67,2	0,46	Ponction exploratrice. Cellules endothél. 22 %. Lymphocytes... 76 %. Polynucléaires... 2 %.
24/5	Ascite	19	10	29	1,9	
10/6	Sérum	41	32	73	0,28	Après 15 jours ingestion 3 gr. quotidiens de CaCl ₂ , grosse amélioration clinique.
10/9	Sérum	30,3	37	67,3	0,82	Grosse amélioration clinique persistante ; pas d'ascite.
10/10	Sérum	31,4	35,4	66,8	0,88	

CAS N° 10.

M. D... Cirrhose de Laënnec avec ascite et œdèmes observée à l'Hôpital Necker (service du Professeur Sicard).

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
4/5	Ascite	30	32,8	62,8	0,91	Cellules endothél. 48 %. Lymphocytes... 81 %. Polynucléaires... 4 %.
4/5	Ascite	9	8	17	1,12	

CAS N° 11.

Mme Quess... Cirrhose de Laënnec avec ascite observée à l'Hôpital Necker (service du Professeur Sicard).

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
4/5	Sérum	20	36,3	66,3	0,55	Cellules endothél. 44 %. Lymphocytes... 80 %. Polynucléaires... 6 %.
4/5	Ascite	6,4	7	13,4	0,91	

CAS N° 12.

Mme Hen... Cirrhose atrophique avec splénomégalie considérable, ascite, œdème, observée à l'Hôpital Necker (service du Professeur Sicard).

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
4/5	Sérum	30,6	33,8	64,4	0,90	
4/5	Ascite	7,8	10,4	18,2	0,75	Cellules endothél. 30 %. Lymphocytes . . . 45 %. Polynucléaires . . . 25 %.

CAS N° 13.

Mme Bon... Cirrhose hypertrophique avec tympanisme sans ascite, avec léger sub-œdème des membres inférieurs.

Antécédents éthyliques peu marqués, entrée à l'hôpital pour troubles digestifs vagues, avec sensation de pesanteur à l'hypochondre droit, et troubles digestifs.

Foie déborde de 3 travers de doigts les fausses côtes, rate perceptible. Œdème malléolaire. B.-W. négatif.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
6/3	Sérum	40,8	44	84,8	0,92	Reçoit 200 gr. de foie de veau pendant 10 jours. Diurèse doublée; ingestion liquide même quantité.
21/3	Sérum	55,6	26,8	82,4	2,07	Après 8 jours d'ingestion quotidienne de 8 gr. de Cl ² Ca.
3/6	Sérum	42,5	28,8	71,3	1,47	Après 10 jours d'ingestion quotidienne de 10 gr. de NaCl.
17/6	Sérum	39,7	34,8	74,5	1,14	Après 8 jours de régime déchloruré.
24/6	Sérum	14	25,8	69,8	1,70	Après 8 jours d'ingestion quotidienne de 10 gr. de NaCl.
1/7	Sérum	40	30,4	74,4	1,31	Après 8 jours de régime déchloruré.

Evolution. — Sous l'influence de l'administration de foie de veau, la malade s'est sentie améliorée subjectivement, en même temps son foie s'est décongestionné et a diminué de volume, ne débordant plus que de un travers de doigt les fausses côtes, le sub-œdème des membres inférieurs a disparu. Mais il faut noter que le repos et le régime lacto-végétarien déchloruré ont agi en même temps que la diète hépatique; il est donc impossible de délimiter la part de l'un et l'autre facteur dans l'amélioration obtenue.

CAS N° 14.

M. Den., 49 ans. Cirrhose de Laënnec observée au début mais s'étant aggravé progressivement assez rapidement en dépit de toute thérapeutique.

Au moment de sa rentrée à l'hôpital n'était malade que depuis 3 mois, date à partir de laquelle le ventre a commencé à grossir, tandis qu'apparaissaient quelques troubles digestifs légers. De légers œdèmes des membres inférieurs sont apparus depuis 15 jours avant son entrée.

Aucun antécédent si ce n'est un éthylysme léger : 1 litre 1/2 de vin par jour et un apéritif quotidien.

L'examen à l'entrée révèle un foie petit, une rate non perceptible, une légère ascite libre diffuse coïncidant avec du tympanisme abdominal. Les bases pulmonaires sont mates mais la ponction exploratrice n'y révèle pas la présence de liquide.

Il existe de légers œdèmes malléolaires.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
14/5	Sérum	31	29	60	1,06	
14/5	Ascite	6	9	15	0,66	Ponction exploratrice. Cellules endothél. 20 % Lymphocytes..... 79 % Polynucléaire.... 1 %.
21/5	Sérum	32,6	32	64,6	1,02	Après ingestion quotidienne de 200 gr. de foie de veau pendant 8 jours.
27/5	Sérum	34,2	38	72,2	0,90	Après 11 jours de traitement à 200 gr. de foie de veau per die.
27/5	Ascite	6,5	6,6	13,1	0,98	Ascite 9 lit. 500. Cellules endothél. 20 % Lymphocytes... 78 % Polynucléaires.. 2 %.
28/5	Sérum	27,2	42,8	70	0,63	24 heures après ponction.
3/6	Sérum	24,2	48,4	72,6	0,50	Après ingestion de 1 gr. d'a- tophan pendant 6 jours.
3/6	Ascite	5,8	6	11,8	0,96	Ponction exploratrice. Cellules endothél. 3 % Lymphocytes..... 97 %.
10/6	Sérum	26,6	43	69,6	0,62	Après ingestion de 8 gr. de Cl ² Ca pendant 5 jours.
17/6	Sérum	25	42,2	67,2	0,59	Après ingestion de 8 gr. de Cl ² Ca pendant 12 jours.
24/6	Sérum	24	41	65	0,58	Après ingestion de 10 gr. de NaCl pendant 7 jours.
24/6	Ascite	7,6	8,6	16,2	0,88	

Evolution. — Progressivement l'ascite se développe au point de nécessiter une ponction évacuatrice le 27 mai; le malade reprend rapidement du poids à la suite; il est nécessaire de le reponctionner le 24 juin; l'asthénie augmente, les œdèmes des membres inférieurs sont plus marqués même pendant les périodes de régime déchloruré.

L'évolution clinique et humorale semble progressive indépendamment de toute thérapeutique.

CAS N° 15.

M. Sc... Cirrhose de Laënnec avec volumineuse ascite, œdèmes des membres inférieurs, signes marqués d'insuffisance hépatique, état général très grave.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
16/10	Sérum	26,6	50,6	87,2	0,50	
17/10	Sérum	26	48	74	0,54	
20/10	Sérum	23	44	67	0,52	Etat très grave.
23/10	Sérum	20,8	50	70,8	0,41	Veille de la mort.

CAS N° 16.

M. Vaur., 36 ans. Cirrhose hypertrophique légère avec légère ascite n'ayant point nécessité de ponction.

Ethylique avéré buvant 6 litres de vin par jour, ayant continué son dur métier de charbonnier jusqu'à quatre jours avant son entrée à l'hôpital.

A ce moment il a présenté quelques troubles digestifs vagues avec épistaxis et ballonnement du ventre.

Al'examen à l'entrée :

Léger subictère des conjonctives ;

Ventre gros météorisé, avec cependant un peu d'ascite dans les flancs, confirmé par des ponctions exploratrices ;

Le foie est gros, sensible, déborde de 4 travers de doigts les fausses-côtes ;

Le pôle inférieur de la rate est palpable ;

Il existe de légers œdèmes malléolaires;

B. W. négatif, urée 0 gr. 36.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0,00	Glob. 0,00	Alb. tot. 0,00	A G	Remarques
21/3	Sérum	36,2	44,7	80,9	0,80	Régime déchloruré.
28/5	Ascite	12,4	11,8	24,2	1,05	Fonction exploratrice. Cellules endothél. 60 %. Lymphocytes 38 %. Polynucléaires... 2 %.
3/6	Sérum	21,2	45	66,2	0,47	Après ingestion quotidienne pendant 5 jours de 1 gr. d'atophan.
3/6	Ascite	11	11,2	22,2	0,98	Fonction exploratrice. Cellules endothél. 40 %. Lymphocytes.... 37 %. Polynucléaires... 3 %.
10/6	Sérum	26	45,3	71,3	0,57	Après ingestion quotidienne pendant 5 jours de 8 gr. de Cl ² Ca.
17/6	Sérum	25,2	48,3	73,5	0,52	Après ingestion quotidienne pendant 12 jours de 8 gr. de Cl ² Ca.
24/6	Sérum	24,4	43,6	68	0,55	Après ingestion quotidienne de 10 gr. de NaCl pendant 7 j.
2/7	Sérum	23,6	44,3	70,1	0,57	Après ingestion quotidienne de 10 gr. de NaCl pendant 14 j.
15/7	Sérum	24	41,3	65,3	0,58	Régime déchloruré.
22/7	Sérum	23	47,6	72,6	0,52	

Evolution. — A l'entrée, sous la seule influence du régime déchloruré le malade a perdu 3 kgr. 500 en 10 jours, puis 1 kgr. à la suite du traitement par l'atophan. En même temps ascite et œdèmes ont disparu.

Quand plus tard le malade a été mis à l'épreuve du chlorure de sodium, il a pris 3 kgr. en 3 jours et, fait remarquable, a conservé cette augmentation de poids même quand le régime déchloruré a été repris, bien qu'il élimine normalement ses chlorures urinaires et que ses chlorures sanguins plasmatiques et globulaires soient normaux. Tout s'est passé comme si, ayant retenu 3 kgr. d'eau au début de la cure de chlorure de sodium il avait engraisé ensuite de 3 kgr. pendant les deux semaines de l'épreuve.

CAS N° 17

M. R. Bug, 57 ans. Cirrhose de Laënnec avec ascite, sans œdèmes à évolution lent.

**Tableau classique : petit foie, grosse rate ;
ascite libre diffuse.**

Mais antécédents remontant à longue date relativement : apparition brusque en 8 jours d'œdème et d'ascite en avril 1926, a été hospitalisé à ce moment pendant 9 mois, durant lesquels son ascite a été ponctionnée 18 fois ; a quitté l'hôpital en janvier 1927 et n'a plus été reponctionnée jusqu'en mars 1929.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
27/5	Sérum	32	36	68	0,88	Avant ponction.
28/5	Sérum	30	37,6	67,6	0,79	24 heures après ponction.
27/5	Ascite	14	16	30	0,87	Ponction 7 litr. 750. Cellules endothél. 51 %. Lymphocytes 46 %. Polynucléaires... 3 %.
3/6	Sérum	28,6	44,2	72,8	0,64	Sérum après ingestion quotidienne pendant 8 jours de 200 gr. foie de veau.
3/6	Ascite	12,7	13	25,7	0,97	Ponction exploratrice. Cellules endothél. 43 %. Lymphocytes 55 %. Polynucléaires... 2 %.
13/9	Sérum	25	48	63	0,52	

Evolution. — Ponction de 8 litres d'ascites tous les 2 mois ; assez bon état général entre temps.

CAS N° 18.

M. Am... Cirrhose de Laënnec typique avec œdème et ascite.

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G
5/4	Sérum	30	44,3	73,3	0,66

CAS N° 19.

M. Gr... Cirrhose de Laënnec avec ascite et œdèmes, à évolution rapide.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
2/5	Sérum	24	53	77	0,45	
3/6	Sérum	18,66	49,74	68,40	0,37	Aggravation clinique. Extension des œdèmes. Mort le 30 juin.

Robert-Wallich

CAS N° 20.

Mme Hu... Cirrhose hypertrophique du foie apparue dans le décours d'une anémie pernicieuse gravidique.

Actuellement âgée de 36 ans, n'a présenté aucun antécédent pathologique jusqu'à 34 ans au moment d'une seconde grossesse.

La première grossesse à l'âge de 28 ans s'était effectuée normalement ; au contraire dès le 3^e mois de la 2^e grossesse la malade a présenté du subictère, des œdèmes, de l'albuminurie, tous phénomènes accompagnés d'une asthénie intense et qui vont s'aggravant progressivement jusqu'au 7^e mois, époque à laquelle elle accouche d'un enfant mort-né.

Soignée à ce moment dans le service de M. le Professeur Lévy-Solal, la malade présentait une anémie pernicieuse grave à 423.000 globules rouges. Cependant, sous l'influence de la méthode de Whipple associée à 3 transfusions une résurrection se produit en six semaines.

A la suite de cet épisode, la malade reste ensuite bien portante pendant 1 an.

Puis en janvier 1929 apparaissent de l'anorexie, de l'amaigrissement, de l'asthénie des épistaxis, de l'aménorrhée (sans nouvelle grossesse).

En avril, le ventre augmente de volume, de l'œdème des membres inférieurs apparaît.

Peu d'antécédents éthyliques.

Pas de syphilis.

Entrée à l'hôpital le 26 juin 1929, on constate à ce moment que la malade subictérique présente :

Une cirrhose hypertrophique du foie qui est dur, régulier, volumineux ayant 30 centimètres de hauteur, la rate est perceptible à la palpation. Il existe une ascite libre diffuse et par ailleurs des œdèmes légers des membres inférieurs. L'examen complet révèle au niveau du cœur un souffle d'insuffisance mitrale, la tension artérielle est de 14/7 au Vaquez. Enfin, la malade présente une polynévrite traduite par une abolition de tous ses réflexes tendineux des membres inférieurs ; les réflexes sont conservés aux membres supérieurs ; il n'existe ni Argyll, ni leucophasie.

Les urines contiennent pigments et sels biliaires.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
11/6	Sérum	35	36,6	71,6	0,95	
1/7	Sérum	30,6	39,6	70,2	0,77	Après ingestion quotidienne de 200 gr. de foie de veau de- puis 4 jours.
2/7	Ascite	9,8	8,6	18,4	1,13	
8/7	Sérum	25,8	31,4	67,2	0,82	Après ingestion quotidienne de 200 gr. de foie de veau de- puis 11 jours.
18/9	Sérum	31,6	55	86,6	0,57	Aggravation clinique pro- gressive.

CAS N° 21.

M. Lb... 30 ans. Cirrhose hypertrophique avec ascite légère.

Antécédents éthyliques.

Gros foie débordant de quatre travers de doigts les fausses-côtes.

Rate percutable. Ascite libre diffuse peu abondante.

Pas d'œdème.

B.-W. négatif.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
21/6 (10 h.)	Sérum	41,4	28	69,4	1,47	Avant ponction d'ascite ; ter- minée à 11 heures.
21/6 (15 h.)	Sérum	46,2	29,8	76,0	1,55	4 heures après ponction.
21/6 (21 h.)	Sérum	42,2	23,6	67,8	1,57	10 heures après ponction.
22/6 (10 h.)	Sérum	44	26	70	1,69	24 heures après ponction.
21/6	Ascite	16,6	13	29,6	1,26	3 litres. Cellules endothél. 36 %. Lymphocytes... 60 %. Polynucléaires... 4 %.
2/7	Sérum	42,3	36,6	78,9	1,15	Après 10 jours d'ingestion quotidienne de 200 gr. de foie de veau.

CAS N° 22.

M. Mar... Cirrhose à évolution progressive avec péritonite kys-
tique de nature indéterminée.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
28/6	Sérum	32	34	66	0,94	Aggravation clinique
8/7	Sérum	34,6	40	71,6	0,86	Rapidement.
15/7	Sérum	32	42	74	0,76	Progressive.
22/7	Sérum	31,2	59,6	90,8	0,52	24 heures avant la mort.

CAS N° 23.

M. Desp... 62 ans. Cirrhose cardio-éthylque, avec ascite et œdèmes.

Antécédents éthyliques marqués et avérés.

Malade depuis la fin de 1928, c'est-à-dire depuis 6 mois avant son entrée à l'hôpital.

A ce moment, a présenté de l'amaigrissement, de la fatigue, des gingivorragies, des épistaxis, du subictère.

Hospitalisé à l'hôpital Cochin en mars 1929, son ascite est ponctionnée à 5 reprises depuis cette époque jusqu'au mois de juillet.

Le foie est petit et douloureux ; la rate n'est pas perceptible ; en dehors de l'ascite il existe un volumineux œdème des membres inférieurs et des bourses ; œdèmes blancs, mous, indolents.

Le tremblement éthylique est très marqué, pas d'autres stigmates neurologiques.

Par contre, il faut noter l'existence d'un souffle d'insuffisance mitrale de nature indéterminée chez ce malade sans antécédents rhumatismaux.

La lésion semble actuellement compensée, la tension artérielle est de 141/2/8 ; le foie n'est ni gros ni douloureux et n'a par conséquent aucun des caractères du foie cardiaque ; les œdèmes non plus n'ont à aucun degré l'allure des œdèmes cardiaques.

Il semble, par conséquent, qu'actuellement au moins, l'élément cardiaque ne joue qu'un petit rôle sur la stase générale ou hépatique.

Dates	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
1/7	Sérum	31,2	44,2	75,4	0,70	
1/7	Ascite	8,9	8,5	17,2	1,07	8 litres liquide séro-fibrineux
1/7	Liquide d'œdème	4,5	4,5	3	1	
8/7 (10 h.)	Sérum	28	41,9	69,9	0,66	Avant injection intra-muscul. de 1 cc. 5 de neptal
8/7 (18 h. 30)	Sérum	25,9	45,8	71,7	0,56	8 heures après injection de neptal.
9/7	Sérum	27,4	41,3	68,7	0,66	24 heures après injection de neptal. Diurèse accrue seulement pendant 36 heures.
15/7	Sérum	26,6	44	70,6	0,60	
15/7	Ascite	10,3	11,8	22,1	0,86	
22/7	Sérum	25,4	50	75,4	0,50	Etat aggravé.
13/8	Sérum	26,6	49,4	76	0,53	
31/8	Sérum	28,4	51	79,4	0,55	
13/2	Sérum	26	48	74	0,54	

CAS N° 24.

M. Fints, 66 ans. Cirrhose de Laënnec avec ascite et œdèmes.

Observation typique chez un buveur habituel, 3 litres de vin quotidiens plus de nombreux apéritifs.

Le début de l'affection remonte à il y a un an, et s'est marqué par de la fatigue progressive et de l'amaigrissement mais sans troubles digestifs ni urinaires, sans hémorragies.

L'œdème des membres inférieurs remonte à un mois, l'ascite n'a pas encore été ponctionnée avant son entrée à l'hôpital.

A l'examen : tableau schématique, avec petit foie, grosse rate, ascite libre diffuse, œdème des membres inférieurs.

Cœur normal, tension artérielle 14/8. Pas de liquide aux bases.

D. et s.	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
1/7	Sérum	34	36,6	70,6	0,92	
1/7	Ascite	11,4	11	22,4	1,05	7 litres de liquide séro-filr- neux.
1/7	Œdèmes	3,5	3,5	7	1	
9/7	Sérum	26,6	38	64,6	0,70	Après ingestion quotidienne de 10 gr. de NaCl pendant 6 j.
15/7	Sérum	28	38,4	66,4	0,72	
27/7	Sérum	24,2	42,4	66,6	0,57	
31/8	Sérum	25	40	65	0,62	

CAS N° 25.

M. Gr... 46 ans. Cirrhose hypertrophique du foie éthylo-spéci-
fique.

Foie débordant de 4 travers de doigts, dur lisse, pas de splé-
nomégalie, pas d'ascite, pas d'œdème, pas de signes d'insuffisance
hépatique.

Chancre il y a 22 ans, syphilis insuffisamment traitée, B.-W. du
sang négatif depuis 6 mois seulement.

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarque
7/10	Sérum	36	24,4	60,4	1,47	En dehors d'une période de traitement spécifique.

CAS N° 26.

M. M... Cirrhose éthylo-syphilitique, avec grosse ascite, gros œdèmes (Malade de l'Hôtel-Dieu).

Gros foie débordant de 1 travers de main.

Grosse rate, pôle inférieur palpable.

Etat général très mauvais.

B.-W. +

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G
7/7	Sérum	27,4	41	68,4	0,66

CAS N° 27.

M. Guis... Cirrhose hypertrophique éthylique, à évolution grave.

Cinq mois d'évolution. Malade ictérique.

Foie très gros, dur, lisse. Rate non perceptible à la palpation.

Ascite volumineuse. Œdème des membres inférieurs.

Très mauvais état général.

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/0	A G
13/7	Sérum	13,4	46	59,4	0,29

CAS N° 28.

M. Th... Cirrhose hypertrophique avec ascite et œdèmes discrets des membres inférieurs.

Le foie déborde de 3 travers de doigt les fausses-côtes et donne le phénomène du glaçon, la rate est grosse; on retire 5 litres d'ascite.

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G
2/7	Sérum	29,8	38,6	68,4	0,75

CAS N° 29.

M. Desch... 63 ans. Cirrhose hypertrophique avec ascite et œdèmes légers des membres inférieurs et du scrotum.

Antécédents éthyliques avérés.

Malade depuis 1 an environ, fatigue, asthénie, épistaxis.

Actuellement facies éthylique typique ; abdomen ballonné avec circulation collatérale et ascite légère.

Foie régulier, dur, débordant d'un travers de main les fausses-côtes, rate percevable sur 4 travers de doigt.

B.-W. négatif. Pas de signes de syphilis.

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarque
10/9	Sérum	26,4	50,2	76,7	0,52	Etat grave.

CAS N° 30.

M. Baig... 48 ans. Cirrhose atrophique de Laënnec avec ascite, ictère, polynévrite éthylique et légers œdèmes.

Antécédents éthyliques considérables.

Ascite d'apparition récente, avec troubles digestifs et épistaxis.

Petit foie, grosse rate, œdèmes marqués des membres inférieurs et du scrotum.

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarque
31/8	Sérum	28	41,2	69,2	0,67	Léger subictère et urobilinurie.

CAS N° 31.

M. Corg... 50 ans. Cirrhose hypertrophique éthylique, avec ascite et œdèmes accompagné d'un syndrome ictérique et hémorragique terminal:

Gros buveur, malade depuis 1 an, ictère et hémorragies intestinales apparues depuis 8 jours avant son entrée à l'hôpital.

Gros foie, dur, ptosé, descendant jusqu'à 2 travers du doigt de l'ombilic, grosse rate.

Œdèmes des membres inférieurs importants ; blancs, mous, gardant le godet.

Pas de phénomènes rénaux, urée sanguine 0,20.

Epanchement pleural droit.

Ascite liquide citrin foncé.

Cellules endothéliales.....	35 %
Lymphocytes.....	57 %
Polynucléaires.....	8 %

Pas de syphilis, pas de néoplasme.

Date	Liquide examiné	Alb. 0,00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0,00	A G	Remarque
16/10	Sérum	26	51	77	0,51	8 jours avant la mort

CAS N° 32.

M. Sand... 42 ans. Cirrhose de Laënnec avec ascite guérie depuis un an.

Malade ne présentant aucun autre antécédent que des antécédents d'éthyle ; 3 litres de vin par jour.

Entré à l'hôpital Cochin dans le service du Professeur Widal en novembre 1927, présentant alors le syndrome classique de : petit foie, grosse rate, ascite libre diffuse.

Le malade est resté hospitalisé jusqu'en juillet 1928 et a été dans ce laps de temps ponctionné 7 fois ; un total de 76 lit. 500 d'ascite a été évacué en ces 7 ponctions.

Depuis l'avant-dernière ponction datant d'avril 1928, le malade privé d'éthyle et soumis à la médication chlorurée calcique (4 gr. par jour) par périodes de 10 jours par mois, a présenté une grosse amélioration clinique.

Revu 1 an après, il se présentait absolument sans ascite n'œdèmes, la rate percutable sur 2 travers de doigt, le foie de taille normale, avec seulement un bord inférieur dur.

Son sang à ce moment présentait la teneur en albumine normale suivante :

Date	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarque
17/5/29	Sérum	52	26	78	2	Malade cliniquement guéri depuis un an.

Parmi tous les malades qu'il nous a été donné de suivre, ce malade est le seul que nous ayons pu trouver ayant présenté une cirrhose de Laënnec authentique avec ascite abondante 7 fois ponctionnée, et présentant un an après une guérison clinique et humorale complète.

Discussion. — De l'ensemble de ces 32 cas envisagés il ressort que :

La totalité des malades examinés présentent des modifications des albumines sanguines, 31 sur 31, la seule exception, cas n° 32, a trait à un malade cliniquement guéri depuis un an.

Dans 25 cas sur 31 la sérum-albumine s'est abaissée au-dessous de 30 grammes ‰ dans 4 de ces cas même au-dessous de 20 grammes ‰ .

Dans 26 cas sur 31 la sérum-globuline s'est élevée au-dessus de 35 grammes ‰ dans 22 de ces cas même au-dessus de 40 grammes ‰ .

Dans 29 cas sur 31 on a pu constater soit d'une manière constante, soit de manière intermittente au fur et à mesure de l'évolution une inversion du rapport $\frac{A}{G}$ de la sérum-albumine à la sérum-globuline. Nous insistons d'emblée sur le fait que l'inversion de ce rapport tient autant à la diminution des sérum-albumines qu'à l'augmentation des globulines.

Les 2 cas qui ne présentent pas l'inversion du rapport $\frac{A}{G}$ ont trait l'un, observation 21, à une cirrhose hypertrophique au début avec ascite très légère, l'autre à une

cirrhose éthylo-spécifique sans ascite, ni œdèmes, ni signes d'insuffisance hépatique (cas n° 23).

Dans 23 cas sur 31 où nous avons noté la coexistence d'œdèmes, il y avait hypoalbuminémie et inversion du rapport $\frac{A}{G}$.

En ce qui concerne la teneur en albumines des liquides d'ascites : sur 19 cas où ces sérosités ont pu être examinées, le chiffre des albumines totales a oscillé de 13 gr. ‰ à 36 gr. ‰ chiffres extrêmes-mais habituellement autour de 20 gr. ‰.

Les rapports $\frac{A}{G}$ a été trouvé inversé dans 10 cas, voisin de 1 dans 7 cas.

Au total: hyposérum-albuminémie et hyper-globulinémie avec pour cette double raison une fréquente inversion du rapport $\frac{A}{G}$ telles semblent les caractéristiques presque constantes du sérum sanguin des cirrhotiques. Ces différents facteurs sanguins ne semblent pas modifiés lors de l'évacuation de l'ascite, même lorsqu'elle est abondante.

Par ailleurs, il semble également que les variations de la teneur respective en albumines et en globulines du sérum sanguin des cirrhotiques puissent fournir des indications utiles pour le pronostic :

a) Quand il y a aggravation on observe une exagération de la diminution de la sérine, et de l'augmentation des globulines : dans le cas n° 3 les sérines tombent de 41 gr. 6 ‰ à 11 gr. 6 ‰ en 5 mois, tandis que les globulines restent relativement fixes. Par contre dans le cas n° 7 tandis que les sérines tombent de 27 gr. 6 ‰ à 15 gr. 2 ‰ on voit les globulines monter de 49 gr. ‰ à 65 ‰. Les mêmes phénomènes peuvent être notés dans les cas n° 14, 15, 20, 22, 23, 27, 29, 31, et per-

mettent d'affirmer que chez un cirrhotique le pronostic est d'autant plus grave et rapidement fatal que le chiffre de la sérum-albumine est plus bas, le chiffre de la sérum-globuline plus élevé. Nous n'avons rencontré aucune exception à ces faits.

b) L'inverse est également vrai, l'amélioration clinique s'accompagne chez les cirrhotiques d'amélioration des albumines de leur sang caractérisés par une augmentation de la sérum-albumine et une diminution de la sérum-globuline.

Etant donné l'évolution habituellement progressive des cirrhoses, cette éventualité n'a pu être constatée qu'à titre exceptionnel, elle ressort cependant nettement de l'observation du cas n° 9 et surtout du cas n° 5 où l'on voit en même temps qu'une grande amélioration clinique, la sérum-albumine s'élever en 2 mois et demi de 14 gr. 2 ‰ à 36 gr. 4 ‰ tandis que les globulines s'abaissaient dans le même temps de 51 gr. 2 ‰ à 33 gr. 6 ‰.

Signalons que dans ce dernier cas, ainsi que dans quelques autres, l'opothérapie hépatique massive sous forme de la méthode de Whipple nous a donné des résultats remarquables.

Ajoutons que toutes ces modifications sanguines des albumines nous ont paru liées au degré de gravité divers des différents cas et à l'insuffisance du parenchyme hépatique, sans que l'on puisse établir aucune discrimination entre les cas où la cirrhose est atrophique ou hypertrophique. Il semble donc que les considérations humorales et cliniques s'accordent aux considérations anatomiques soutenues par Fiessinger et Oberling au récent Congrès de la Société Anatomique de Paris (octobre 1929) pour marquer qu'il n'y a pas de distinction fondamentale à établir entre ces deux variétés de cirrhose.

Soulignons enfin dès maintenant que ces perturbations

des albumines sanguines, analogues à celles que l'on constate au cours des néphroses (cf. chap. II), sont survenues chez tous ces cirrhotiques sans qu'il existe la moindre albuminurie ; ce seul fait constitue, à notre avis, un argument péremptoire contre l'opinion des auteurs qui rendent ces variations des albumines sanguines responsables de l'albuminurie au cours des néphroses.

Le rapprochement et la comparaison des phénomènes observés en ce qui concerne les albumines sanguines au cours de ces deux séries d'affection, cirrhoses et néphroses, ne peuvent manquer d'être fructueux : l'hypoformation des protéines dans le cas des cirrhoses, leur hyperélimination dans les cas des néphroses semblent au premier abord constituer les phénomènes essentiels dans la production d'un syndrome protidique sanguin identique. Mais ces deux éléments sont-ils suffisants à tout expliquer ? Il ne le semble pas, en particulier dans le cas des néphroses : quel est dans ce cas le rôle du facteur rénal, existe-t-il un certain coefficient d'insuffisance hépatique surajoutée, portant à la fois sur le métabolisme des protides et des lipides, et qui plaçant certains sujets en état d'infériorité dans les phénomènes de réparation des albumines et des lipoïdes du sang, les prédispose à la néphrose ? Autant de questions auxquelles il serait encore prématuré de répondre, autant d'hypothèses suggestives d'investigations nouvelles.

CHAPITRE II

TABLEAUX RÉSUMANT LA TENEUR EN ALBUMINES DE DIVERS SÉRUMS DANS QUELQUES AUTRES AFFECTIONS ÉTUDIÉES PAR COMPARAISON.

Tous les sérums dont nous allons donner ci-dessous la teneur respective en albumines et en globulines ont été prélevés dans les mêmes conditions que précédemment, savoir : le matin à 9 heures chez des malades étant au régime déchloruré et à jeun depuis la veille au soir.

Rappelons avant d'aborder l'étude de ces tableaux que l'on peut chez un adulte bien portant, et en tenant compte des variations individuelles et physiologiques, considérer comme normales les teneurs suivantes du sérum :

(A) Sérum-albumine de 45 gr. ‰ à 55 gr. ‰.

(G) Sérum-globuline de 25 gr. ‰ à 30 gr. ‰.

et un rapport $\frac{A}{G}$ variant de 1,4 à 2.

Ces résultats basés sur de nombreux dosages s'accordent avec ceux de la plupart des autres auteurs.

CAS DE PÉRITONITES TUBERCULEUSES CHRONIQUES A FORME ASCITIQUE

Dates	Noms	Liq. examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
29/5	M ^{lle} L.	Sérum	49	31,2	80,2	1,57	Cellules endothél. 4 %. Lymphocytes . . . 38 %. Polynucléaires . . . 58 %.
		Ascite	18	10,8	28,8	1,66	
27/5	M. Bal.	Sérum	50	22	72	2,27	Liquide ascite séro-fibrineux. Cellules endothél. 2 %. Lymphocytes . . . 89 %. Polynucléaires . . . 9 %.
27/5	—	Ascite	35	16	51	2,18	
15/7	—	Sérum	37	33	70	1,12	Malade cachectisé.
2/7	M. Th.	Sérum	40,7	34,6	75,3	1,17	
		Ascite	16	11,2	27,2	1,42	Péritonite tuberculeuse guérie par héliothérapie.
15/10	M. Nob.	Sérum	74,4	18,6	93	4,00.	

Discussion. — Dans les quatre cas envisagés ci-dessus les albumines du sérum apparaissent donc comme normales en quantité totales et en proportion relatives, l'inversion du rapport $\frac{A}{G}$ n'existe dans aucun cas, les rapports sont même plutôt élevés ; le seul cas qui tende à un moment avancé de son évolution vers l'inversion de ce rapport (1,12) se présentait chez un malade tendant à se cachectiser.

L'inversion du rapport $\frac{A}{G}$ n'existe pas non plus dans les liquides d'ascite envisagée, nous n'insistons pas sur la teneur en albumine totale plus élevée, qui a pu atteindre 51 grammes % dans l'un de ces cas ; ni sur la lymphocytose prédominante de ces liquides car ce sont là des données classiques.

Le diagnostic de la péritonite tuberculeuse ascitique est en général facile, mais nous pensons que dans les cas au début, ou dans les cas où l'on hésite malgré les données de la ponction entre ce diagnostic et celui de cirrhose du foie, le diagnostic de péritonite tuberculeuse

trouvera un nouvel élément différentiel dans une teneur en albumine du sérum normal et un rapport $\frac{A}{G}$ normal.

CAS DE NÉOPLASMES

Dates	Noms et diagnostic	Liq. exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	$\frac{A}{G}$	Remarques
27/5	M. Merk. Cancer du foie secondaire à cancer pylorique	Sérum	52	24	76	2,33	Malade sans œdèmes, examiné trois mois avant sa mort, à une période où il n'existait pas encore de grande cachexie.
21/5	M ^{me} Band Cancer utérus vagin, rectum.	Sérum	51	31,4	22,4	1,62	Cancer de l'utérus propagé secondairement au rectum et au vagin.
	Ascite		23	18,6	31,6	1,23	Pas d'œdèmes. Ascite cancéreuse 3 litres. Liquide séro-fibrineux de coloration brune. Cellules endothél. 24 %. Lymphocytes 70 %. Polynucléaires ... 6 %. Nombreux globules rouges. Pas de cellules néoplasiques.
29/5	M ^{me} Both. Cancer secondaire du foie.	Sérum	48,25	25,75	74	1,87	Cancer du sein récidivé, et accompagné d'un cancer secondaire du foie avec ascite, et d'un cancer de l'os iliaque.
1/7	M ^{me} Zub. Cancer utérin récidivé.	Sérum	47,75	22,75	70,50	2,06	Cancer de l'utérus récidivé avec ascite néoplasique.

Discussion. — Parmi ces 4 cas de néoplasme, nous avons cité à dessein 3 cas s'accompagnant d'ascite néoplasique.

Aucun de ces cas ne présentait d'œdèmes.

Dans aucun de ces cas on ne rencontre de modification notable des albumines du sérum, même dans les deux cas accompagnés de cancer secondaire du foie.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux des auteurs qui signalent une hyperalbuminose paradoxale, au cours des cancers. Ils cadrent par contre avec la clinique qui enseigne qu'il n'y a pas en général de signes d'insuffisance hépatique au cours du cancer du foie.

CARDIOPATHIES

te	Noms et diagnostic	Liq. exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
22/4	Mme Cret. Asystolie sans œdèmes.	Sérum	49,4	25,4	74,8	1,94	Pas d'œdèmes, mais épanche- ments pleuraux. Cellules endothél. 65 %. Polynucléaires... 23 % Lymphocytes... 12 % Avant digitale.
29/4	—	Sérum	49	28,8	77,8	1,70	Après ingestion quotidienne de dix gouttes de digitale pen- dant 6 jours.
30/4	M. Cad. Insuff. card. grave avec œdèmes et ascite.	Sérum	49	29,2	78,2	1,67	Tachyarythmie complète, bruits sourds, état alarmant.
17/5	M. Gasc. Insuffis. mitral ^e	Sérum	51	31,4	82,4	1,62	Légers œdèmes des membres intérieurs, foie cardiaque, légère ascite.
		Ascite	23	18,6	41,6	1,23	
17/5	M. Pers. Insuff. cardiaque totale avec œdèmes.	Sérum	49,4	32	81,4	1,54	Foie légèrement augmenté de volume et douloureux.
14/5	M. Tr. Asystolie avec œdèmes.	Sérum	58	14	72	4,14	
21/5	M. Gai Asystolie avec œdèmes.	Sérum	49,8	30,4	80,2	1,63	
21/5	M. Ch. Maladie mitrale avec œdèmes.	Sérum	52	19,8	70,8	2,62	Tachyarythmie complète. Malade présentant un gros foie cardiaque douloureux des œdèmes, et entré dans le service à l'occasion d'une petite embo- lie cérébrale.
27/5	M. V. Hypertendu artérioscléreux ; sans œdèmes.	Sérum	57,2	14,4	71,6	1,63	Tension artérielle 26/15 au sphygmanomètre de Vaquez- Laubry. N'a jamais présenté d'œdè- mes.
3/6	M. Vick Maladie d'Osler avec œdèmes.	Sérum	26,6	45,2	71,8	0,58	Endocardite mitrale lent, ty- pique avec hémoculture posi- tive, gros foie cardiaque dou- loureux. Œdèmes légers des membres inférieurs.
5/6	Mm ^e Doz. Insuff. cardiaque avec œdèmes.	Sérum	31,3	30	61,3	1,04	Œdèmes très tenaces résis- tant aux diurétiques et aux loni-cardiaques. Foie augmenté de volume, non douloureux.
	M. Leg. Insuff. cardiaque avec œdèmes.	Sérum	46,2	22	68,2	2,10	Tachyarythmie complète, œdèmes récents.
23/6	M. Pég. Hypertendu artérioscléreux.	Sérum	45,8	24	69,8	1,90	Tension artérielle 24/15 au sphygmanomètre de Vaquez- Laubry. Pas d'œdèmes.
8/7	M. Hitem Rhumatismes car- diaques évolutifs avec œdèmes.	Sérum	46	29,4	70	1,56	Lésions mitro-aortiques évo- lutives ; foie cardiaque, œdèmes importants.
1/9	M. Guilh. Pancardite rhumatismale avec œdèmes.	Sérum	31,4	28,4	59,8	1,10	Pancardite évolutive, avec péricardite, œdèmes des mem- bres inférieurs. Œdème aigu pulmonaire de- puis 12 heures.

Discussion. — Il est remarquable de noter que dans ces 14 cas de cardiopathies, dont 11 avec œdèmes et 2 avec ascite, les albumines sanguines soient normales sauf dans 3 cas. Ceci vient en confirmation de l'opinion de Govaerts, et laisse aux phénomènes vasculaires et à la stase veineuse en particulier la place prépondérante dans la pathogénie des œdèmes cardiaques.

Dans 3 cas où existaient des foies cardiaques typiques, les albumines sanguines n'étaient cependant pas modifiées, ce qui tendrait à confirmer que ces phénomènes de congestion vasculaire du foie ne s'accompagnent pas d'insuffisance hépatique.

Dans 2 cas nous avons trouvé un abaissement des albumines totales avec rapport $\frac{A}{G}$ très abaissé (1,04 et 1,10); dans un cas le malade présentait un foie augmenté de volume mais non douloureux et des œdèmes tenaces, dans l'autre le malade était en pleine crise d'œdèmes pulmonaire.

Enfin dans un seul cas nous avons rencontré une hyposérinémie considérable (26,6) avec hyperglobulinémie (45,2) et rapport $\frac{A}{G}$ par conséquent très diminué : il s'agissait d'une maladie d'Osler, avec hémoculture positive au streptocoque chez un malade présentant en outre un gros foie cardiaque douloureux, accompagné d'œdèmes des membres inférieurs.

CAS DE NÉPHROSES

Noms	Liq. exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Lipoïdes totaux	Cholest.	Remarques
M. Ba. 45 ans.	Sérum	19,75	25,18	44,93	0,75	20,50	3,95	A la réfractométrie : Albumine totale 64,5.
—	Sérum	19,18	23,75	43,75	0,89	34,60	5,77	A la réfractométrie : Albumine totale 61,8.
—	Sérum	23,75	20,52	44,27	1,15	35,25	3,47	Nous reviendrons plus loin sur les causes d'erreur de la réfractométrie dans ces cas.

CAS DE NÉPHROSES (*suite*).

Dates	Noms	Liq. exam.	Alb. 0,00	Glob. 0,00	Alb. tot. 0,00	A G	Lipoides totaux	Cholest.	Remarques
21/3	—	Sérum	31,80	27,26	59,06	1,16	27,85	3,87	
28/3	—	Sérum	30,13	33,27	63,40	0,95	17,2	5,35	
8/4	—	Sérum	39	28,2	67,2	1,4	15,8	4,60	
19/4	—	Sérum	30	24,4	54,4	1,6	13,35	4,05	
10/5	—	Sérum	20,10	18,4	38,50	1,09	12,27	4,76	Après 8 jours d'ingestion 8 gr. de NaCl quotidiens.
29/5	—	Liquide d'œdème	0,4	0,3	0,7	1,33			
18/6	—	Sérum	26,4	24	50,4	1,10	14,56	5,06	Après 3 comprimés de th cine quotidiens, depuis 3 jou
9/7	—	Sérum	20,6	23,8	54,4	0,86	13,06	3,76	
10/9	—	Sérum	27	29	56	0,93	17		
30/4	M ^{me} Fr. 30 ans.	Sérum	25,18	29,82	55	0,84		4,08	
13/6	—	Sérum	38	28	66	1,35			
22/6	—	Sérum	33,4	29	62,4	1,15			
20/4	M ^{me} F. 40 ans	Sérum	18,90	37,13	56,03	0,50		2,08	
22/5	—	Sérum	21,37	17,50	38,87	1,22			Ingestion quotidienne Cl ² Ca depuis 4 jours.
5/6	—	Sérum	16,80	18,97	35,77	0,88			Ingestion quotidienne 40 gr. de Cl ² Ca depuis 15 jour perte de poids 1 kgr.
24/6	—	Sérum	18	31,2	49,2	0,57			
24/6	—	Sérosité d'œdème.	1,5	1	2,5	1,5			
28/8	Mich. 2 ans 1, 2.	Sérum	18	28,8	46,8	0,66			Après régime déchlorur avant traitement thyroïdien
10/9	—	Sérum	17	35	42	0,48	13,5		Après 8 jours de traitem thyroïdien et amélioration c nique, diminution des œdème perte de poids.
23/9	—	Sérum	24	35	59	0,68	10,6		Après traitement thyroïdi plus ingestion de protéines (f de veau) avant NaCl.
27/9	—	Sérum	24,6	37,5	62,2	0,65			Après ingestion quotidien de 5 gr. de sel pendant 3 jou augmentation de poids 1 kgr. et fièvre à 38°.
10/9	Lamb. 4 ans.	Sérum	22	24,8	46,8	0,88	19		
23/9	—	Sérum	21	27	8	48	0,77		Après régime déchlorur avant NaCl.
23/9	—	Ascite lactescente.	3	5	0,6	1,2			Ponction d'un litre d'asc lactescente.
27/9	—	Sérum	34	24,4	58,4	1,39			Après ingestion quotidien de 5 gr. de NaCl pendant 3 augmentation de poids 2 kg et fièvre à 39°.

Discussion. — L'examen prolongé de l'évolution de ces 5 malades n'a fait que confirmer les notions jusqu'ici acquises au cours des néphroses pures au point de vue des modifications sériques, hypo-albuminémie totale faite d'hyposérinémie et d'hyperglobulinémie, et accompagnée d'inversion fréquente du rapport $\frac{A}{G}$, avec par ailleurs augmentation des lipoides totaux et de la cholestérine. Ces deux derniers faits mis à part, il nous paraît intéressant de marquer à nouveau que les néphrosiques sont les malades ayant une constitution des albumines du sérum sanguin la plus proche de celle des cirrhotiques.

Ajoutons que nous n'avons observé aucun parallélisme net chez ces malades entre les modifications des albumines sériques et les modifications de l'évolution clinique et de l'albuminurie et des œdèmes en particulier.

Notons enfin la teneur extrêmement basse en albumines totales, que nous avons trouvée dans l'ascite du cas qui en présentait (8 gr. 0/00) et aussi la pauvreté en protéine de la sérosité d'œdèmes (1 gr. 3 et 1 gr. 5 0/00).

CAS DE NÉPHRITES

	Noms et diagnostic	Liq. exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Lipoides totaux	Cholest. 0/00	Remarques
8	Marc. Néphrite chronique mixte.	Sérum	42,2	30	72,2	1,40	8,23	2,60	Néphrite chronique autrefois œdémateuse, actuellement sèche, hypertensive et azotémique.
4	Arv. Néphrite chronique mixte.	Sérum	43	29	72	1,48			Œdèmes, hypertension ; azotémie.
10	Richer Néphrite chronique mixte	Sérum	44,6	23,2	67,8	1,92			Œdèmes marqués (hypertension et azotémie débutante).
10	—	Sérum	26	25	51	1,04	5,63		Après ingestion de 10 gr. de NaCl depuis 4 jours.
10	— lactesc.	Sérum	25	19	44	1,31	16,10	4,25	Après cessation de NaCl.
11	— lactesc.	Sérum	21	21	42	1	16,30	3,92	Avant reprise de NaCl.

CAS DE NÉPHRITES (*suite*).

Dates	Noms et diagnostic	-Liq. exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Lipoïdes totaux	Cholest. 0/00	Remarques
12/11	Richer	Sérum	24,8	19,2	44	1,27	11,93	3,49	Après 10 gr. de NaCl de 4 jours.
	Néphrite chronique mixte.	lactesc.							
16/11	—	—	23	21	44	1,09	12,73		
10/9	Su.	Sérum	25	36	61	0,69			Albuminurie, légers œdèmes et phénomènes hépatiques s'ajoutés.
	Néphrite aiguë au cours d'une spirochétose.								
13/10	Lem.	Sérum	70,4	7,6	78		3,5		Œdèmes généralisés et épanchements pleuraux bilatéraux avec albuminurie, causes interrompues pendant l'œdème.
	Néphrite aiguë, œdémateuse.								
5/11	—	Sérum	51	25	76	2,04			Après cessation de l'œdème après régime déchloruré.

Dans ces quelques cas en nombre malheureusement insuffisant, on voit l'extrême variabilité des albumines du sérum sanguin au cours des néphrites empêchant toute systématisation. Les trois derniers cas notamment semblent en contradiction avec les opinions de Govaerts sur la pathogénie de l'œdème puisque les malades Rich. et Lem. qui avaient le plus d'œdèmes n'avaient pas d'anomalies de leurs albumines sanguines (au début au moins), et au contraire le malade Su. qui avait une certaine hypoalbuminémie et une inversion du rapport $\frac{A}{G}$ ne présentait que des œdèmes discrets.

L'ingestion de chlorure de sodium semble avoir eu une influence brutale sur la teneur quantitative et qualitative en albumines du sérum du malade Rich, qui semble tendre secondairement vers un syndrome néphrosique. Il est nécessaire de souligner l'importance de ce fait : si en effet la néphrite secondaire à la néphrose est un fait bien connu, par contre, le syndrome de néphrose secondaire à une néphrite chronique typique, constitue un phénomène non encore individualisé et dont l'exis-

tence vient confirmer toute la filiation qui existe entre ces deux affections proches parentes.

Nous étudierons dans la troisième partie de ce mémoire l'influence expérimentale de l'injection intra-veineuse de NaCl. à 20 % sur les albumines du sérum de ces malades, épreuve qui permet de faire ressortir ou même apparaître les perturbations de ces albumines lorsqu'elles sont latentes.

CAS D'ACCIDENTS SÉRIQUES

Dates	Noms	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
25/8	M. Jul.	Sérum	45,4	27,6	73	1,64	Accidents sériques avec œdèmes remontant à 48 heures et consécutifs à une injection préventive de 10 cc. de sérum antitétanique 8 jours avant.
9/7	M. Bov.	Sérum	44,8	24,5	69,3	1,82	1 ^{er} jour d'accidents sériques avec œdèmes ; injection de 10 cc. de sérum antitétanique 8 jours auparavant.
11/	—	—	47,8	28,8	76,6	1,69	Disparition spontanée des accidents cutanés érythémateux et des œdèmes.

Discussion. — Aucune modification appréciable des albumines sanguines malgré que ces cas s'accompagnent d'œdèmes. La pathogénie de ces œdèmes est encore discutée, il est vraisemblable que les troubles de la perméabilité capillaire jouent un grand rôle dans leur production, étant donné l'intensité des phénomènes vaso-moteurs.

CAS DE SYPHILIS

Dates	Noms et diagnostic	Liquide examiné	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
28/8	Fr. Syphilis secondaire.	Sérum	28	48,8	76,8	0,57	Syphilides ulcéreuses.
26/8	Tei. Syphilis secondaire.	Sérum	29	49	78	0,59	Au début du traitement.
28/8	Av. Syphilis secondaire.	Sérum	41,6	43,8	85,4	0,94	En cours de traitement.
28/8	Dj. Syphilis secondaire.	Sérum	54	25	79	2,16	Fin de traitement.

Les modifications des albumines sanguines sont connues depuis longtemps et ont fait l'objet de nombreuses recherches de la part des auteurs qui voyaient dans l'hyperglobulinémie une des causes principales de la réaction de Bordet-Wassermann (Kapsenberg).

Tous les cas que nous avons déjà cités jusqu'ici de malades hyperglobulinémiques non syphilitiques à Bordet-Wassermann négatifs, suffisent à nier cette allégation. Cependant nous montrerons dans la quatrième partie de ce mémoire que les hyperglobulinémies sont en général le témoin de modifications des points iso-électriques du sérum que l'on observe de manière presque constante au cours de la syphilis secondaire et que ces variations indiquées par Vlès, de Coulon et Rossier, sont capables de rendre compte de réactions diverses des sérums syphilitiques.

Quoiqu'il en soit l'hyperglobulinémie apparaît comme le fait le plus marquant de la modification des albumines du sang au cours de la syphilis secondaire. Nous renvoyons pour plus amples détails aux recherches de Raymond Girard qui s'est attaché particulièrement à cette étude et a montré notamment que cette hyperglobulinémie n'existait pas à la période de chancre, apparaissait à la période secondaire pour disparaître après traitement.

CAS DE PNEUMOPATHIES

Dates	Noms et diagnostic	Liquide exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
31/5	Mme S. Double broncho- pneumonie	Sérum	42,4	28	70,4	1,54	3 ^e jour de la maladie, T. 40°.
3/6	—	Sérum	40,7	30,4	71,1	1,53	6 ^e jour de la maladie, T. 37°.
8/6	—	Sérum	45	25,4	70,4	1,81	9 ^e jours crise urinaire légère (1 lit. 5).
17/6	—	—	44	20	64	2,20	Guérison complète.

CAS DE PNEUMOPATHIES (suite).

Dates	Noms et diagnostic	Liq. exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. 0/00	A G	Remarques
4/7	Reb. Pneumonie.	Sérum	45,9	29,6	75,5	1,55	4 ^e jour, T. 40°.
8/7	—	—	42,8	31,2	74	1,37	8 ^e jour, T. descendante.
12/7	—	—	31,1	47,2	78,3	0,65	Après défervescence.
22/8	Del. Pneumonie.	Sérum	32	36,4	68,4	0,87	Période d'état.
	Aid. Pneumonie.	Sérum	32	40	72	0,80	Période d'état.
25/9	—	—	30	41,4	71,4	0,72	Après crise thermique.
1/10	Hain Pneumonie sommet enfant 14 ans 1/2	Sérum	32,8	49,6	82,4	0,66	5 ^e jour de la période d'état, T. 40°.
3/10	—	—	35,4	43	78,4	0,82	7 ^e jour, veille de la chute thermique. T. 39°3.
5/10	—	—	39,4	24,6	64	1,60	9 ^e jour, lendemain de la chute thermique, T. 36°8.
7/10	—	—	40,4	48,2	88,6	0,83	11 ^e jour, crise urinaire.
8/10	—	—	53,8	39,4	93,2	1,36	12 ^e jour.

Discussion. — Ces quelques cas que nous avons observés vérifient les résultats signalés par la plupart des autres auteurs (Achard, Codounis, Grigaut et Boutroux) à savoir que l'on observe fréquemment de l'hyperglobulinémie pendant la période d'état de la pneumonie, avec de ce fait une inversion du rapport $\frac{A}{G}$. Dans un cas nous avons observé comme l'a signalé Loeper une hyperglobulinémie n'apparaissant que dans le décours de la période critique. Le dernier malade envisagé montre combien sont variables de jour en jour le taux et la proportion relative des albumines sanguines de tels malades.

CAS DES ÉTHYLIQUES SANS CIRRHOSSES

Nous avons eu l'occasion de vérifier sur de nombreux éthyliques sans cirrhose les caractères normaux au point

de vue quantitatif et qualitatif des albumines du sérum.

Dans un cas même nous avons pu observer une éthylique avérée après une crise de délirium tremens, mais sans gros foie, ni grosse rate, ni ascite, ni œdèmes, et qui présentait les chiffres normaux suivants :

Date	Liquide exam.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Remarques
6/5	Sérum	49,4	36	85,4	1,37	12 heures après la crise de délirium tremens.

CONCLUSIONS DE LA DEUXIÈME PARTIE.

Les quelques cas que nous venons d'envisager dans le chapitre II, par comparaison à ceux du chapitre premier consacré uniquement aux cirrhoses, montrent que les perturbations sanguines de la teneur en albumines sont fréquentes. Nous pensons cependant que pour tirer quelques indications utiles de leurs variations respectives, il faut cesser de considérer le rapport $\frac{A}{G}$ ainsi que l'habitude en a été prise, pour regarder la valeur respectif de chacun des éléments de ce rapport.

Si l'on considère les faits sous ce nouvel angle, on aperçoit qu'en regard des hyperglobulinémies, phénomène banal existant dans presque toutes les infections, les hyposérum-albuminémies, ou hyposérinémies sont au contraire relativement rares.

Signalées d'abord par Govaerts dans les affections œdémato-gènes et dans les affections rénales en particulier, les hyposérinémies, nous semblent avoir une valeur diagnostic en faveur d'une lésion hépatique lorsqu'elles surviennent en l'absence de lésions rénales (néphrite, néphrose) en l'absence d'infection, en l'absence de grandes hémorragies.

En somme, quand l'hyposérinémie est monosymptomatique et n'est pas la traduction d'une déperdition de sérum-albumine, par l'urine ou par le sang, ou par le fait d'une infection, nous pensons qu'elle est la traduction de l'insuffisance hépatique.

Il est possible même que des hyposérinémies en général légères, que l'on observe au cours des infections, soient également le fait d'une insuffisance hépatique transitoire, mais ceci n'est qu'une hypothèse.

Par contre étant donné ce que nous avons dit du rôle du foie dans le métabolisme et la production des matières protéiques du sérum, et étant donné les observations cliniques et humorales faites chez nos cirrhotiques, nous pensons pouvoir affirmer que chez ceux-ci l'hyposérinémie est le fait d'une hypoproduction de sérum-albumine par le foie.

L'hyperglobulinémie au contraire nous apparaît en quelque sorte comme un phénomène compensateur et beaucoup moins spécifique, sans aucune valeur diagnostique.

Ces restrictions étant faites, la 1^{re} conclusion qui se dégage de la 2^e partie de ces recherches est que l'hyposérinémie isolée (en particulier sans lésion rénale associée) constitue un signe d'insuffisance hépatique, le degré de cet abaissement de la sérum-albumine nous a paru avoir au cours des cirrhoses une valeur pronostic et marcher de pair avec une augmentation inverse des globulines ; ces deux éléments joints permettant de fixer un véritable *albumino-pronostic* des cirrhoses.

Par ailleurs si l'on veut bien se souvenir du rôle du foie dans le métabolisme des matières protéiques de l'organisme et en particulier des vitesses différentes de la protéinogénèse des différentes fractions albuminoïdes du sérum, on ne doit pas être étonné des constatations pa-

thologiques qui ont pu être faites au cours de l'insuffisance hépatique des cirrhotiques ; la souffrance de la cellule hépatique doit se traduire d'abord par une hypoprotéinogénèse, celle-ci doit apparaître plus pour la sérum-albumine de formation lente, que pour la sérum-globuline de formation plus rapide, et que les cellules restées saines peuvent réparer avec une vitesse plus grande, donnant ainsi l'illusion d'un mécanisme compensateur.

Enfin si l'on veut bien considérer les cirrhotiques sous ce nouvel angle humoral, et en particulier à ce point de vue des modifications quantitatives et qualitatives des albumines de leur sérum, il apparaît que ces perturbations profondes et les phénomènes qui en découlent en ce qui concerne la pression osmotique dite des protéines plus spécialement, sont suffisantes à expliquer leur tendance à l'œdème (observé dans 73 % de nos cas), et aux épanchements séreux ; les phénomènes mécaniques telle que l'hypertension portale, ne devant jouer chez eux qu'un rôle purement localisateur et chronologiquement secondaire.

TROISIÈME PARTIE
ETUDE EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE



« Pour une époque, la vérité n'est pas ce qui est incontestable, mais ce qui est incontesté »

CLAUDE BERNARD.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CRITIQUE

Cette étude comprend 3 parties différentes : dans la première faisant une étude critique de la réfractométrie, nous indiquerons dans quelle mesure nos constatations expérimentales au cours des observations de cirrhotiques, confirment le discrédit que l'on a jeté sur cette méthode. Dans une deuxième partie, sera étudiée l'effet de l'injection intra-veineuse de chlorure de sodium concentré sur la teneur quantitative et qualitative des albumines du sérum. Enfin dans une troisième série d'expériences, seront étudiées les modifications sanguines des albumines que l'on peut expérimentalement provoquer chez le lapin soit par soustraction au cours des saignées répétées, soit par destruction hépatique au cours de l'intoxication phosphorée.

I) *Etude critique de la réfractométrie.*

Depuis près de 30 ans, grâce aux tables de Reiss et au réfractomètre à immersion de Zeiss, de nombreux auteurs, séduits par la rapidité et la facilité des mesures se sont attachés à doser la teneur en albumines du sérum sanguin et des diverses sérosités organiques.

Chose curieuse, alors qu'à priori en présence d'un abaissement de l'index réfractométrique d'un sérum on

pouvait penser à deux hypothèses — soit la dilution des albumines de ce sérum par une augmentation de sa teneur en eau, soit au contraire à une hypoconcentration des albumines dans le sérum, sans modification de sa teneur en eau — la plupart des auteurs ont systématiquement éliminé cette dernière hypothèse pour admettre la première et l'élever à la hauteur d'un dogme.

De nombreuses théories des multiples travaux ont été échaffaudés sur ce dogme de l'hydrémie, et en particulier lors de l'étude des néphrites œdémateuses.

Sans doute, déjà en 1907 Chiray et Demanche avaient essayé d'attirer l'attention sur la véritable teneur en albumines du sérum et les données de la réfractométrie, mais il faut véritablement attendre ces toutes dernières années pour voir les auteurs s'élever avec force contre les dangers de cette méthode.

Linder, Lundsgaard, van Slyke et Stillmann en 1925 démontrent la constance relative du volume plasmatique chez les malades atteints de glomérulo-néphrite ou de néphrose, et cela malgré des variations importantes des œdèmes et du poids de ce malade.

Govaert en 1927, dans son rapport au Congrès de Médecine insiste sur l'absence du parallélisme entre les modifications des diverses portions protidiques des sujets œdémateux.

Stärlinger, Späth Vinands à la même époque constatent que même chez des sujets normaux, la réfraction spécifique des albumines présente de grands écarts dus à la proportion relative des globulines.

Plus récemment encore, en 1929, Guillaumin, Wahl, Mlle Laurencin comparent par les méthodes réfractométriques, pondérales et azotométriques, la teneur en albumines des différents sérums et démontrent que les chiffres donnés par la méthode réfractométrique sont

faussés non seulement par la teneur relative en globulines, mais par la teneur en lipides.

Ces auteurs signalent des différences dans l'appréciation de la teneur en albumines totales de 15 à plus de 40 % en cas de taux élevé des globulines et des lipides au cours des néphroses avec œdèmes, c'est-à-dire précisément dans les cas où ces renseignements ont le plus d'intérêt.

Parmi toutes ces démonstrations certes l'une des plus importante est celle de Linder, Lundsgaard, van Slyke et Stilmann qui mesurent directement le volume plasmatique d'une part au moyen de la méthode de Gréhan et Quinquaut vérifiée par van Slyke et Salversens, consistant dans le titrage d'une quantité connue de monoxyde de carbone (Co) connaissant le pouvoir d'absorption individuel de ce corps par une mesure préalable ; d'autre part au moyen de la méthode de Keith et Rowntree vérifiée par Whipple consistant dans l'injection de substances colorantes non diffusibles (rouge neutre). Par ces deux méthodes dont les résultats se vérifient ces auteurs ont pu constater le caractère minime des variations volumétrique du plasma et en tout cas l'absence de tout parallélisme entre les variations de ce volume, si minimes soient-elles, et les variations des œdèmes chez les néphritiques.

Nos recherches pratiquées sur le sérum des cirrhotiques ne contestent pas certes, la réalité des petites hydrémies passagères, véritables oscillations inter-lacuno-sanguines, bien décrites par Marcel Labbé, Violle, et par Laporte, mais par contre, elles ont confirmé la constance presque absolue du volume des plasmas par des moyens cliniques et chimiques indirects qui vérifient complètement ce que Linder, Lundsgaard, van Slyke, avaient constaté chez les néphritiques.

EFFETS DE L'INJECTION INTRA VEINEUSE DE 20 cc. DE CHLORURE DE SODIUM A 20 ‰

I. — PRISE DE SANG PRATIQUÉE A 10 HEURES, IMMÉDIATEMENT AVANT L'EXPÉRIENCE.

II, III, IV. — PRISES DE SANG FAITES RESPECTIVEMENT A 16 HEURES, 22 HEURES ET A 10 HEURES.

CETTE DERNIÈRE : LE LENDEMAIN.

Non et diagnostic	Nos des expér.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Lipoides totaux 0/00	Cholest. 0/00	NaCl glob. 0/00	NaCl plasm. 0/00	NaCl total 0/00	H ₂ O 0/00
Desp. Cirrhose (Cas N° 23)	I	28,4	51	79,4	0,55	3,40	4,07	3,39	6,27	5,38	914
	II	22,4	62,2	84,6	0,36	4,70	1,23	3,72	6,08	5,47	919
	III	27,6	55,2	82,8	0,50		4,01	2,92	6,04	5,28	917
	IV	27,6	48,2	70,8	0,63	7,73	4,02	2,98	6,34	5,10	922
Fr. Cirrhose (Cas N° 24)	I	25	40	65	0,62	6,20	4,08	3,39	6,43	5,48	
	II	24	37	61	0,64	3,30	4,15	3,06	6,37	5,35	
	III	25	35	60	0,71	5,65	0,75	2,99	5,14	4,25	922
	IV	38,4	36,4			6,20	4,04	3,32	5,54	5,40	
Va. Cirrhose (Cas N° 16)	I	22,2	38,4	60,6	0,57	4,09	4,04	2,90	5,96	5,08	891
	II	23,2				4,15	4,00	2,57	5,96	5,47	897
	III	48,4	41,8	59,2	0,43	5,06	4,45	2,85	6,20	5,24	909
	IV	17	38,6	55,6	0,69	3,63	4,04	3,27	6,08	5,25	911
Bay. Cirrhose (Cas N° 30)	I	28	41,2	69,2	0,67	6,38	2,05	3,51	5,99	5,05	
	II	26,4	40	66,4	0,66		2,24	2,83	6,08	5,03	
	III	27	42,2	69,2	0,63	7,02	2,25	3,81	5,40	5,05	
	IV	25,4	39,8	65,2	0,63	5,97	4,82	4,05	5,61	4,75	922

Mar. Néphrite chron. (Edèmes récents, hypertens. azotémie.)	I	42,2	30	72,2	1,40	8,23	2,60	3,15	5,17	5,03	920
	II	44,2	29,6	73,8	1,49	9,86	2,40	2,87	5,17	5,03	921
	III	38	28	66	1,35	8,55	2,40				919
	IV	40,6	27,2	67,8	1,49	7,53	2,40	3,15	5,35		924
Sn. Spirochétose avec albuminurie.	I	25	36	61	0,69						
	II	24,2	36,4	63,6	0,66						
	III	21,4	34,8	56,2	0,61						
	IV	23,4	35,4	58,8	0,66						
Le M. Néphrite aigue (edémateuse)	I	53	24	77	2,20	3,97	1,71	3,62	5,49	5,25	
	II	53,7	25	78,7	2,14	8,20	1,92	3,20	5,89	5,32	
	III	29,4	20	49,4	1,47	8,40	1,65	3,79	5,96	5,34	
	IV	52,4	24,2	76,6	2,16	4,55	1,41	3,13	5,63	4,94	
Le M. 15 j. après guérison. Redevenu suj. normal. (témoin)	I	52,6	25	77,6	2,40	4,25	1,94	3,58	5,80	5,18	916
	II	55	23	78	1,95	4,43	1,70	3,36	5,99	5,43	926
	III	55,6	22	77,6	2,52	7,25	1,55	3,82	5,96	5,48	917
	IV	53	26	79	2,03	7,50	1,80	3,29	6,06	5,49	912
Sujet normal A (témoin)	I	50	28	78	1,78	6,97	1,55	2,90	5,54	4,79	908
	II	52	29,6	81,6	1,75	7,18	1,48	2,92	5,55	4,90	916
	III	52,2	29,4	81,6	1,77	7,23	1,39	4,07	6,31	5,74	909
	IV	50,4	28	78,4	1,80	40,65	1,03	3,92	6,08	5,56	909
Sujet normal B (témoin)	I	41	29	70	1,41	8,08	2,64	3,27	5,38	4,72	906
	II	42,4	30,3	72,2	1,39	8,04	2,38	3,51	5,66	4,84	915
	III	41,8	30,6	72,4	1,36	8,46	2,03	3,65	5,99	5,27	907
	IV	40,7	29	69,7	1,40	8,77	2,15	3,69	5,63	5,01	904

a) De même que chez les néphritiques il faudrait une dilution énorme de l'ordre de 500 cc. à un litre et plus pour rendre compte des abaissements d'indice réfractométrique que l'on peut constater chez certains cirrhotiques, dilution qui n'existe certainement par étant donné les considérations suivantes.

b) En effet, nous avons été frappés d'une part de la constance relative de la teneur en eau du sérum chez ces malades, oscillant entre 89 et 93 % dans des cas extrêmes, mais oscillant habituellement autour de 91 % c'est-à-dire dans des proportions très minimales. D'autre part de la non-dilution simultanée des corps tels que les globules rouges du sang ou des autres substances, telles que l'urée, les sucres, les lipoides, qui se présentent habituellement à des taux physiologiques et qui n'auraient pas manqué en cas de dilution sanguine de subir également un effet de cette dilution.

c) Un argument plus important encore est tiré du fait que les différentes portions des différentes albumines ne sont pas diminuées ou augmentées d'une même quantité : l'absence de diminution parallèle de la sérum-albumine et de la sérum-globuline, l'augmentation fréquente de cette dernière, constituent des faits qui tendent à exclure totalement l'idée d'une variation des albumines globales par une dilution, certes incapable de toute dissociation.

II. — *Etude de l'effet des injections intra-veineuses de chlorure de sodium hypertoniques à 20 %.*

Le but de cette épreuve de l'injection de 4 grammes de Na Cl intraveineux, sous forme de 20 cc. de la solution à 20 % était de rechercher quelles étaient les modifications des différentes fractions protéiques d'une part, et de la teneur en eau du sérum d'autre part, sous l'in-

fluence de cette solution d'électrolytes trop concentrée pour amener une dilution sanguine par elle-même autrement que de manière indirecte.

Les malades tous au régime lacto-végétarien déchloruré étaient à jeun depuis la veille au soir, lorsque la première prise de sang et l'injection de Na Cl était pratiquée à 10 heures ; la deuxième prise de sang était faite avant leur dîner à 16 heures (soit 6 heures après), la troisième prise à 22 heures (soit 12 heures après), enfin la quatrième prise de sang était effectuée le lendemain matin à 10 heures (24 heures après l'injection).

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau ci-contre (pages 80 et 81).

Discussion. — De l'examen de ce tableau ressort :

a) La remarquable fixité de la teneur en eau du sérum, d'un sujet à l'autre et ses faibles oscillations chez un même sujet.

b) L'absence de modifications de la sérum-albumine chez les sujets témoins, et au contraire sa tendance à l'abaissement sous l'influence de cette injection chez les cirrhotiques, fait encore plus marqué chez les néphritiques, où cette injection peut même faire apparaître des perturbations latentes des albumines (cas Le M.).

c) L'absence de modifications de la sérum-albumine chez les sujets témoins, et l'absence de parallélisme chez les sujets malades, entre l'intensité de ses variations et de celles de la sérum-globuline, variations qui se sont mêmes effectuées en sens inverse dans deux cas.

d) L'absence de parallélisme général entre les variations des différents corps dosés dans le sérum à chaque instant (différentes albumines, lipoïdes (1) cholestérine

1. Les oscillations parfois anormales du chiffre des lipoïdes tiennent, à ce que certains malades, malgré la défense qui leur avait été faite

chlorures) apporte une nouvelle preuve que les variations respectives de la teneur du sérum en ces différents composés tient à une variation propre de la quantité de ces différents corps et non pas à une dilution sanguine, incapable de toute dissociation dans son action.

III.—*Etude sur les modifications des albumines du sérum du lapin obtenues artificiellement par soustraction sanguine ou par intoxication phosphorée.*

Le but de ces expériences était d'une part de provoquer des hypoalbuminémies expérimentales, soit par soustraction sanguine soit par destruction hépatique.

D'autre part, dans le premier ordre d'expériences, nous basant sur le principe des vitesses de protéogénèses différentes pour la sérum-albumine et la sérum-globuline de tenter de modifier artificiellement leur rapport et même de l'inverser. C'est en effet ce que nous avons pu réaliser au prix de grandes difficultés expérimentales.

Mais avant de rapporter nos propres expériences, nous tenons à signaler les remarquables recherches de Miss Fishberg de New-York, qui par de petites saignées quotidiennes de 10 à 30 cc. pratiquées à l'oreille des lapins, est arrivée par ce procédé à abaisser considérablement le taux des différentes albumines sanguines, mais en conservant leurs proportions relatives habituelles. Elle a montré au cours de ses expériences que dans une certaine mesure la pression osmotique du sérum décroissait en progression géométrique, quand la teneur du sérum en protéines décroissait en progression arithmétique, et enfin que cet abaissement de la teneur

ont bu quelques gorgées de lait dans l'intervalle des expériences, on ne doit donc tenir compte en ce qui concerne les lipoides que de la valeur absolue des chiffres (1) et de la valeur relative des autres.

en protéines était compensé par une élévation inverse de la teneur du sérum en lipoides.

Nous avons pensé que si Miss Fishberg avait obtenu une diminution simultanée de la sérum-albumine et de la sérum-globuline cela tenait à ce fait que les déperditions sanguines étaient trop minimes et trop rapprochées pour permettre l'apparition des processus de réparation.

Aussi avons-nous préféré pour mettre ceux-ci en évidence pratiquer des soustractions sanguines plus importantes de 40 à 60 cc. (pour des lapins de 2 kgr. à 2 kgr. 500) et plus espacées, de 2 à 4 jours d'intervalle entre les différents prélèvements.

Les saignées ont toutes été pratiquées chez des lapins à jeun depuis la veille au soir ; le sang a été prélevé par ponction intracardiaque, celle-ci permettant le prélèvement de quantités importantes de sang, à condition de l'aspirer très lentement avec des seringues de 20 cc.

Les résultats obtenus dans nos expériences sont consignées dans les tableaux ci-dessous :

A) LAPINS SAIGNÉS RÉGULIÈREMENT PAR PONCTION INTRA-CARDIAQUE

LAPIN N° 1.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoides 0/00	Remarques
31/8	20 cc.	2,070	40	22,5	62,5	1,77	3,14	Régime déchloruré nourri avec du son.
3/9	30 cc.	2,075						
5/9	40 cc.	2,080						
7/9	40 cc.	1,985	33	24	57	1,37	4,80	
10/9	40 cc.	1,935	30,6	23,6	54,2	1,30		
13/9	40 cc.	2,050	32	31,4	63,4	1,01		Sérum laitescent.
16/9	60 cc.	2,025	27	32	59	0,84		
18/9	40 cc.	2,025	34	22,4	56,4	1,51		
20/9	40 cc.	2,140	33,6	26,2	59,8	1,28		
23/9	50 cc.	2,145	33,2	28,7	61,9	1,13	6,2	Injection intra-péritonéale de 4 grammes de poudre de tapioca stérile, diluée dans 10 cc. de sérum physiologique.

LAPIN N° 1 (suite).

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
24/9	40 cc.	2,035	33,4	23,4	56,8	1,42	5,6	
25/9	40 cc.	1,965	33,4	20	53,4	1,67	7	
27/9	35 cc.	1,900	34,3	30	64,4	1,14		
30/9	40 cc.	2,100	33,4	25,6	59	1,30		
2/10	40 cc.	1,900	35,6	21,2	56,8	1,67		
4/10	30 cc.	1,830	38,2	16,4	54,6	2,32	7,70	
7/10	0 cc.	1,970	39,4					
12/10	55 cc.	2,160	39,4	16,8	56,2	2,34		
14/10	30 cc.	2,110	33,8	22,6	56,4	1,49		Reçoit à partir du 13/10 une dose quotidienne de 13 grammes de NaCl dans son alimentation.
17/10	50 cc.	2,105	35,6	26	61,6	1,36		
19/10	40 cc.	2,155	24,8	26,8	51,6	0,93		
22/10	40 cc.	2,090	31	21,2	52,2	1,46		Le 19/10, sérum lactescent.
24/10	50 cc.	2,185	33,6	18,4	52	1,82		
5/11	40 cc.	2,200	38	28,6	66,6	1,32	8,06	

LAPIN N° II

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0.00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
29/8	30 cc.	2,450	37,5	17,5	55	2,14		Nourri au son + 40 gr. de NaCl quotidiens.
3/9	30 cc.	2,600						
5/9	30 cc.	2,365					9,10	
7/9	35 cc.	2,490	32	21,6		1,48		
10/9	45 cc.	2,420	30	21		1,42		
13/9	50 cc.	2,305	27,6	27,6				Sérum lactescent.
16/9	20 cc.	2,320	27	28		0,96		
18/9	30 cc.	2,250	36	26		0,37	8,2	
20/9	40 cc.	2,315	30	27	57	1,48		Mort par hémorragie intrapéricardique.

LAPIN N° III.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
29/8	30 cc.	2,220	43	20	63	2,15	4,2	Nourri au son + 40 grammes de NaCl quotidiens.
3/9	30 cc.	2,355						
5/9	25 cc.	2,450					3,9	
7/9	40 cc.	2,370	39	20,4	59,4	1,91		
10/9	30 cc.	2,385	35	12 (?)				
13/9	50 cc.	2,260	33	26	59	1,26		
16/9	60 cc.	2, 75	36	22	58	1,63		
18/9	40 cc.	2,315	34,2	16	50,2	2,13	4,2	Mort par hémorragie interne.

LAPIN N° IV.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
29/8	30 cc.	2,070	47	25	72	1,48		Régime déchloruré.
3/9	20 cc.	2,325					5	Quantités de sang retirées insuffisantes pour amener les modifications d'albumines.
5/9	25 cc.	2,255						
7/9	20 cc.	2,280	46,8	23	69,8	2,03		
10/9	40 cc.	2,290	45	20	65	2,25		Quantités plus grandes reti- rées effet immédiat.
13/9	40 cc.	2,220	35	24,4	59,4	1,43		
16/9	65 cc.	2,070	32	25	57	4,28	6,5	Mort avec une crise convul- sive généralisée quelques mi- nutes après l'intervention.

LAPIN N° V.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	Alb. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
23/9	40 cc.	1,755	42,6	34	76,6	1,25	7,5	Régime déchloruré.
25/9	50 cc.	2,005	37,6	25,6	63,2	1,46		
27/9	45 cc.	2,030	36,4	24,8	61,2	1,44		
30/9	40 cc.	1,735	38	15,8	53,8	2,40		
2/10	40 cc.	1,580	37,8	28,2	60	1,70		Mort 1/2 heure après la prise de sang, par hémorragie intra- péricardique.

LAPIN N° VI.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
4/10	30 cc.	2,060	26,2	24,6	50,8	1,06		Régime déchloruré.
7/10	40 cc.	2,220	37,2	20,2	57,4	1,84		
10/10	30 cc.	2,200						
12/10	30 cc.	2,260	43	15,2		2,82		
14/10	50 cc.	2,200	41,2	17,8	59	2,31		A partir du 13/10 reçoit 15 gr. de NaCl dans son alimentation.
17/10	30 cc.	2,200	42,2	22,2	64,4	1,90		
19/10	40 cc.	2,215	18,8	15	33,8	1,25		Sérum lactescent.
22/10	40 cc.	2,250	43	15,2	58,2	2,82		Modification inexpiquée.
24/10	50 cc.	2,280	37	17,6	54,6	2,40	6,76	Laissé au repos.
5/11	40 cc.	2,320	45	23	68	1,95		

LAPIN N° VII.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
5/10	25 cc.	2,300	39	40,4	49,4	3,75		Régime déchloruré.
7/10	60 cc.	2,465	34,4	11,6	46	2,96		
10/10	30 cc.	2,390	34,4	17,6	52	1,95		Mort d'hémorragie intra-péri- cardique.

Discussion. — Nous apportons ici tous nos résultats aussi bien positifs que négatifs. Certains de ces résultats négatifs et certaines expériences écourtées, sont dues à la difficulté expérimentale qu'il y a à pratiquer des prises de sang suffisamment abondantes pour obtenir les phénomènes recherchés, sans cependant tuer l'animal, d'autres résultats négatifs ne peuvent recevoir d'explication dans l'état actuel de nos connaissances, et semblent échapper à toute systématisation.

Dans les expériences qui ont réussi nous avons vérifié ce que nous espérions trouver : par des soustractions sanguines abondantes et suffisamment espacées 2 à 3 jours, deux fois chez le lapin n° I une fois le lapin n° II, nous sommes parvenus à créer une hyposérinémie accompagnée d'inversion du rapport $\frac{A}{G}$.

L'expérience faite sur le lapin n° IV prouve que des soustractions sanguines en quantité insuffisante, ne suffisent pas à produire ces variations des albumines, mais qu'au contraire elles s'amorcent lorsqu'on parvient à faire des prélèvements sanguins assez abondants; de même l'expérience sur le lapin n° VII marque l'amorce de ce phénomène. Le taux des lipoïdes, du sérum nous a paru relativement fixe chez les lapins où il a été envisagé, et n'a pas présenté ce caractère ascendant signalé par Mlle Fishberg dans ses expériences de saignée quotidienne.

Il nous a semblé également que l'ingestion de chlorure de sodium facilitait l'apparition de ces variations des albumines, ainsi qu'il ressort notamment de l'observation du lapin n° VI mais sans cependant que ce facteur soit indispensable.

Nous avons observé à plusieurs reprises dans le sérum des lapins en expériences un aspect lactescent du sérum

au moment où en général les albumines totales de leur sérum avait tendance à baisser et leur rapport $\frac{A}{G}$ à s'inverser, mais de même que chez l'homme cette lactescence ne s'accompagnait pas d'une teneur notablement plus élevée du sérum lipoïde.

Par ailleurs, ajoutons que nous n'avons jamais noté chez aucun de ces lapins d'œdèmes, mais par contre chez tous un test d'Aldrich Mac Lure extrêmement positif. Pratiqué avec du sérum à 9‰ l'injection intradermique dans le derme de la face externe de l'oreille se résorbait presque instantanément. Cette hydrophilie très marquée a même persisté pendant 1/4 d'heure après la mort chez le lapin n° V, en l'absence de toute circulation par conséquent.

B) LAPINS INTOXIQUÉS PAR UNE PARCELLE DE PHOSPHORE BLANC AJOUTÉE A LEUR NOURRITURE

LAPIN N° VIII.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoides 0/00	Remarques
20/9	40 cc.	2,730	41,6	29	70,6	1,43	7,6	Un petit fragment de phosphore blanc est mêlé à la pâtée de son humide.
21/9	30 cc.	2,745	37,6	25,3	62,9	1,48	5	Phosphore supprimé.
23/9	40 cc.	2,460	32,2	24,6	56,8	1,30	2,6	Mort 2 heures après la prise de sang (hémopéricarde). Foie dégénéré et gras. Poids 102 gr.

LAPIN N° IX.

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoides 0/00	Remarques
8/10	30 cc.	3,963	41,6	30,6	72,2	1,35	4,73	Avant expérience.
10/10	20 cc.	3,965	36,8	18,6	55,4	1,97	9,76	Quelques minutes avant la mort. Foie dégénéré gras; poids : 120 grammes.

LAPIN N° X. (Cirrhose par le phosphore.)

Dates	Sang prélevé	Poids kgr.	Alb. 0/00	Glob. 0/00	A. tot. 0/00	A G	Lipoïdes 0/00	Remarques
8/10	40 cc.	3,420	41	49	90	0,83		Avant expérience.
10/10	40 cc.	3,395	38,4	32,2	70,6	1,19		Quelques minutes avant la mort.

Discussion. — Ces expériences en nombre insuffisant, et malheureusement difficile à prolonger car l'action toxique du phosphore blanc est près de la dose mortelle, montrent cependant dans les 3 cas une chute globale importante de la teneur en albumines totales du sérum avec diminution à peu de chose près, parallèle de la sérum-albumine et de la sérum-globuline. Ces faits apparaissent en particulier très nettement chez le lapin n° VIII où la diminution parallèle considérable des différentes fractions albuminoïdes et des lipoïdes du sérum, semblent correspondre à l'inhibition totale des cellules hépatiques en voie de dégénérescence graisseuse.

CONCLUSIONS DE LA TROISIÈME PARTIE

De l'ensemble des observations et des expériences citées dans ce chapitre, il ressort que :

1° La réfractométrie constitue un moyen infidèle et éminemment imprécis d'apprécier les variations des albumines sanguines, dans certains cas pathologiques, puisque le chiffre des albumines totales dont il peut seul rendre compte peut rester inchangé, alors que les proportions relatives de sérum-albumine et de sérum-globuline sont complètement modifiées. Mais ce ne sont pas là les seuls inconvénients de cette méthode dont les

résultats sont faussés, même pour cette appréciation des albumines totales, lorsque la teneur des sérums en globulines et en lipoïdes est élevée, c'est-à-dire précisément dans les cas les plus intéressants. Enfin, nous avons marqué que même dans l'interprétation de ces résultats, le point de vue devait être changé : l'absence de parallélisme entre les variations de la teneur des divers corps dosés dans le sérum, les oscillations relativement très éphémères et en tout cas étroites de la teneur en eau du sérum prouvent bien que les abaissements permanents de grande amplitude des indices réfractométriques, ne sont pas le fait de grandes dilutions sanguines mais bien plus le fait des modifications de la teneur des sérums en albumines et en lipoïdes et de leurs proportions respectives.

2° L'injection intra veineuse de 4 grammes d'une solution concentrée à 20 % de chlorure de sodium suffit chez certains cirrhotiques et néphritiques à modifier le taux de leurs albumines sanguines et notamment à abaisser leur sérum-albumine. Ces variations ne sont pas de même amplitudes ni même toujours parallèles pour la sérum-globuline et pour les autres corps envisagés dans le sérum.

Ces différents faits, joints à la constance relative très grande de la teneur en eau du sérum, prouvent qu'également ici les variations du taux de ces divers corps tiennent à leurs variations propres sous des influences diverses, et non à une dilution sanguine éphémère et incapable de toute dissociation dans son action.

Par ailleurs, cette épreuve de l'injection intraveineuse salée hypertonique semble présenter un intérêt particulier chez les cirrhotiques et surtout chez les néphritiques, en ce qu'elle constitue un moyen permettant, de

manière simple et clinique, d'amplifier momentanément les perturbations des albumines de leur sérum : exagérant ainsi l'amplitude des variations pathologiques des albumines, cette épreuve permet de mieux les faire ressortir lorsqu'elles sont apparentes, et même ainsi qu'il a été observé de les faire apparaître lorsqu'elles sont latentes.

3° On peut par destruction hépatique ou par soustraction sanguine provoquer expérimentalement des variations du taux des albumines sanguines. Le dernier moyen plus souple permet, manié dans certaines conditions exposées, et en profitant des vitesses de réparations différentes de la sérum-albumine et de la sérum-globuline, de modifier artificiellement leurs quantités absolues et relatives dans le sérum et même d'inverser expérimentalement leur rapport.

QUATRIÈME PARTIE

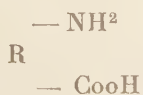
(ÉTUDE PHYSICO-CHIMIQUE DES RÉTENTIONS
AQUEUSES DE L'ORGANISME).

CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSE DES DONNÉES ACTUELLES SUR LA CHIMIE PHYSIQUE DES PROTÉINES

C'est le mérite de Loeb d'avoir montré que la mystérieuse chimie des colloïdes, qui jusque là paraissait inaccessible étant donné la complexité des corps envisagés, et leurs propriétés en apparence contradictoires, pouvait être ramenée à la chimie des cristalloïdes, et à la loi des proportions définies en particulier, si l'on prenait soin de faire intervenir dans chaque cas envisagé, la loi des équilibres de membrane de Donnan.

En introduisant dans chaque expérience les corrections nécessaires pour ne comparer les facteurs variables de chacune d'elle que dans des conditions véritablement comparables, c'est-à-dire à pH constant, Loeb, Sørensen, Procter et Wilson, ont démontré qu'il n'y avait pas de différence d'essence, ni de propriétés entre les acides aminés simples, les complexes d'acides aminés réalisés par Fisher dans la synthèse de ses polypeptides, et les albumines non désintégrées de poids moléculaire beaucoup plus élevé; tous ces corps répondent en effet à la formule générale:



et du fait de la possession d'une fonction acide et d'une fonction basique, liées à leur radical, peuvent se comporter tantôt comme un acide, tantôt comme une base, c'est-à-dire sont des corps ampholytes.

L'expérience vérifie ce que la théorie pouvait faire prévoir, c'est qu'il existe pour chacun de ces corps ampholytes en particulier un point, dit point isoélectrique, où les valences acide et basique également peu dissociées, sont en quelque sorte bloquées, électriquement neutres; ce point, véritable point critique de l'ampholyte, où toutes ses propriétés sont au minimum, est un point d'équilibre, mais d'équilibre éminemment instable, en deçà et au-delà duquel il se comportera à nouveau comme un acide ou comme une base, que la variation relative autour de ce point soit produite soit par un déplacement du point lui-même, dans l'échelle des pH soit à une variation même des pH extérieurs.

Vlès a montré que les ampholytes de l'organisme étaient en réalité des ampholytes polyvalents, plus ou moins combinés en complexes. Mais ces complexes d'ampholytes véritables complexes de complexes, varient d'une manière générale de la même façon que les ampholytes simples constituants. Les expériences de cataphorèse sur les ampholytes complexes que constituent les protides musculaires ou du sérum, montrent en effet qu'il existe également un point critique de leurs propriétés, point isoélectrique du complexe, véritable point résultant qui dépend de la somme des points isoélectriques parcellaires et des valences libres, acides et basiques des constituants; ce point résultant peut être calculé par la formule suivante :

$$\text{pHic} = \Sigma \text{pHi} - \frac{1}{2} (\text{pKa} + \text{pKb})$$

(pK_a étant relatif à la dissociation de la valence acide du constituant de pH_i le plus bas, et pK_b à la dissociation de la valence alcaline du constituant anion de pH_i le plus élevé; c'est-à-dire les deux valences intéressées par la jonction immédiate des radicaux).

Etant donné les conditions ci-dessus, on conçoit que le complexe total ne puisse être formé et cohérent qu'au voisinage immédiat du pH résultant total; en cas de variation du pH du milieu extérieur, ce complexe devra cesser d'être complètement cohérent et les éléments constitutifs risqueront de se détacher un à un, réversiblement du reste de la masse primitivement indivise, au fur et à mesure que le pH dépasse le pH_i d'un des constituants. Vlès et de Coulon ont souligné et vérifié toute l'importance biologique de ce fait puisqu'il limite le domaine d'existence des complexes d'ampholytes dans le domaine des pH .

Tout ceci va nous permettre de comprendre ultérieurement l'influence bien connue du pH extérieur sur les propriétés des albumines, l'influence des variations quantitatives et qualitatives de celles-ci sur leurs propriétés résultantes: variations du point isoélectrique, de la pression osmotique, du gonflement, de la viscosité, de l'hydrophilie.

Mais avant de préciser ces phénomènes il importe de rappeler la loi des équilibres de Donnan, loi capitale qui marque qualitativement la matière dont agissent les différentes protéines par les ions cristalloïdes qu'elles retiennent, et qui permet quantitativement de mesurer cette action dépendant presque uniquement de la quantité d'ions cristalloïdes retenus pour un signe et une valeur déterminée, indépendamment de leur nature chimique.

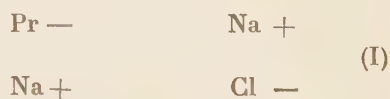
Donnan a montré en effet que lorsqu'une membrane sépare deux solutions d'électrolytes, dont l'une contient du ion non diffusible à travers cette membrane, les

autres ions diffusant au contraire librement, il devait en résulter une distribution inégale des ions diffusibles des deux côtés de cette membrane, caractérisée par un surplus d'ions du côté de la membrane qui contient la variété non diffusible.

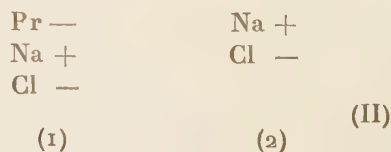
L'hémiperméabilité des membranes cellulaires imperméables aux protéines, perméables aux cristalloïdes, réalisent donc les conditions du schéma de Donnan, puisque par ailleurs nous avons vu qu'en dehors du point isoélectrique, les protéines se comportent comme des sels subissant la dissociation électrolytique.

Or, cette hémiperméabilité des membranes cellulaires aux protéines est un fait bien connu, due comme l'a démontré Pierre Girard, à la dispersion des ions H^+ et OH^- sur la paroi des interstices capillaires de la membrane, conditionnant ainsi sa polarisation; cette hémiperméabilité est, du reste, susceptible également de varier suivant que la nature ou la concentration des électrolytes de part et d'autre de la membrane fait varier la force électro-motrice, développée au contact de la couche double des interstices capillaires par le passage des ions diffusant.

Quoi qu'il en soit du mécanisme de cette hémiperméabilité, supposons un instant une protéinate de sodium tissulaire ($Pr^- Na^+$) séparé par une membrane du milieu extérieur :



Na Cl va diffuser de (2) vers (1) et nous aurons en fin d'expérience :



l'équilibre sera réalisé quand le produit des concentrations des deux ions diffusibles sera le même de part et d'autre de la membrane, c'est-à-dire quand :

$$(\text{Na})_1^+ (\text{Cl})_1^- = (\text{Na})_2^+ (\text{Cl})_2^- \quad (\text{III})$$

Or, comme dans le milieu (1) quand l'équilibre électrique intérieur est constitué il existe un excès d'ion Na par suite de la dissociation du composé protéique non diffusible,

$$\text{Na}_1, \text{ est } > \text{Na}_2$$

c'est dire qu'il faut que :

$$\text{Cl}_1 \text{ soit } < \text{Cl}_2$$

pour que l'équilibre (III) entre les ions diffusibles soit réalisé.

C'est ce que l'expérience vérifie en effet :

Toujours l'ion cristalloïde de signe inverse à l'ion non diffusible existe en quantité plus grande du même côté intérieur de la membrane par suite de la liaison même avec ce dernier.

Tel est le résumé de la loi de Donnan.

Plus brièvement encore, on voit que la seule existence d'un ion non diffusible d'un côté d'une membrane, entraîne une surcharge ionique de ce même côté.

Physiologiquement on doit prévoir que l'existence d'ions protéiques (1) non diffusibles séparés du milieu extérieur par les membranes cellulaires doit entraîner

1. C'est volontairement que nous n'employons jamais le terme vague de colloïde, aucune de ces propriétés n'est en effet spécifique de l'état dit colloïdal, on les retrouve avec d'autres cristalloïdes de composition exactement déterminée, et dans tous les cas ces propriétés dérivent de la seule non diffusibilité d'un ion par rapport à une membrane.

une surcharge d'ions cristalloïdes du côté intérieur de cette membrane.

Cette différence entre la concentration des ions diffusibles des deux côtés opposés d'une membrane doit produire théoriquement une différence de potentiel entre ses deux faces, et pratiquement Donnan a vérifié que cette différence était selon la formule classique de Nernst :

$$\pi_1 - \pi_2 = \frac{RT}{F} \log \frac{[\text{Na}^+]_2}{[\text{Na}^+]_1} = \frac{RT}{F} \log \frac{[\text{Cl}^-]_1}{[\text{Cl}^-]_2}$$

$\frac{RT}{F} = 58$ millivolts à la température ordinaire, ce qui permet de calculer facilement la différence de potentiel entre les deux faces de la membrane exprimée en millivolts.

Loeb a vérifié sur des solutions de protéine et sur des gels de gélatine que les chiffres prévus par le calcul, étaient retrouvés par l'expérience et la mesure directe, que l'on parte, pour effectuer ce calcul de la concentration ionique cristalloïde, soit intérieure, soit extérieure.

Loeb a eu de plus l'immense mérite de démontrer que la plupart des propriétés fondamentales des protéines :

pression osmotique
gonflement
viscosité
potentiel de membrane

étaient interdépendantes ou plus exactement, dépendaient toutes des équilibres de Donnan.

Si ces explications simples en apparence avaient été jusque-là rencontrées, tout en restant méconnues, c'est que les différents auteurs avaient omis de comparer

entre eux des résultats comparables en ne tenant pas compte des corrections incessantes à établir au cours des expériences pour corriger les variations de pH.

Quoiqu'il en soit, nous n'indiquerons le mécanisme de l'action des cristalloïdes sur les propriétés des protéines que dans deux de leurs propriétés fondamentales :

a) Le potentiel de membrane.

b) La pression osmotique.

avant de considérer comment ces mécanismes peuvent être envisagés dans le mécanisme physiologique ou pathologique cellulaire.

a) Il est préférable d'étudier d'abord le potentiel de membrane et ses variations, car c'est lui qui conditionne comme nous le verrons principalement la pression osmotique.

Les mesures effectuées par Loeb ont vérifié qu'entre un sel de protéine en solution séparé d'un milieu extérieur aqueux, il existait une différence de potentiel, et que le potentiel de membrane correspondait à la valeur même de la différence de potentiel entre les deux milieux liquides, et variait avec elle de la même manière sous l'influence des cristalloïdes et selon la loi de Donnan.

Celle-ci permet de prévoir l'action des acides, des bases et des sels neutres sur le potentiel de membrane.

L'équation générale de Donnan peut en effet s'écrire :

$$X^e = (Y + Z) (1).$$

X étant la concentration des ions cristalloïdes dans le milieu extérieur, Y la concentration des mêmes ions dans le milieu intérieur et Z les ions combinés à l'ion non diffusible (protéine dans le cas particulier).

Si le potentiel de membrane est bien fonction du rapport des ions cristalloïdes des deux côtés de la membrane, c'est-à-dire dépend de $\frac{X}{Y}$ l'étude des variations de ce rapport doit permettre

de calculer les divers effets observés, en substituant dans ce rapport la valeur de X tirée de l'équation (1) on trouve :

$$\frac{X}{Y} = \sqrt{\frac{Y(Y+Z)}{Y}} = \sqrt{1 + \frac{Z}{Y}} \quad (2)$$

Si le potentiel de membrane varie comme ce rapport, on doit observer que pour une petite addition d'acide ou d'alcali Z croissant plus vite qu'Y le potentiel doit s'accroître, et qu'au contraire une addition supplémentaire d'une plus grande quantité d'acide ou de base doit faire baisser le potentiel de membrane car la protéine étant saturée, Z ne croît plus et Y augmente seul. Enfin l'addition de sels neutres sans action sur Z et agissant d'emblée sur Y doit faire baisser d'emblée ce potentiel de membrane.

Par ailleurs on peut également prévoir que le potentiel de membrane peut s'annuler de deux manières : d'une part au point isoélectrique, puisqu'à ce moment Z est nul par définition même, d'autre part lors d'addition de cristalloïdes en solutions très concentrées car à ce moment Y devient très grand de telle manière que $\frac{Z}{Y}$ tend vers zéro. C'est en effet tout ce que l'on observe sans aucune exception.

b) De même en ce qui concerne la pression osmotique, la loi de Donnan va se trouver vérifiée par tous les faits. Sørensen a démontré que les solutions purifiées d'ovalbumine, et exemptes d'ions cristalloïdes n'exerçaient pratiquement pas de pression osmotique, celle-ci du reste se montre infiniment petite et le plus souvent minima au point isoélectrique dans toutes les expériences de Loeb, précisément parce qu'à ce stade, la protéine ne se comporte pas comme un électrolyte, et ne peut se combiner aux ions cristalloïdes.

On observe en effet, que la pression osmotique d'une protéine, en dehors du point isoélectrique, est toujours diminuée par l'adjonction de sels neutres, parce que cette adjonction, bien qu'augmentant la concentration ionique absolue de la protéine diminue sa concentration relative par rapport aux ions cristalloïdes non combinés, et du même coup l'excédent de ces ions du côté intérieur de la membrane tissulaire, cause principale de la pression osmotique.

On voit au contraire, que l'addition à une protéine isoélectrique, soit d'un acide, soit d'une base, commence par augmenter la pression osmotique jusqu'à certain point de pII toujours semblable pour une protéine déterminée, et pour des anions ou des cations de même valence en quantité équimoléculaire ; dans cette première phase du phénomène l'accroissement de la pression osmotique de la protéine, est due à l'accroissement de la concentration, soit du sel de protéine, soit du protéinate alcalin, formés dans la réaction, effet qui surpasse à cette période de début l'effet inverse qui tendrait à diminuer la pression osmotique que provoque l'élément cristalloïde non combiné à la protéine anion ou cation.

Dans une seconde phase au contraire, l'addition à la protéine de nouvelles quantités supplémentaires, soit d'acide soit de base, produit un effet inverse au précédent et diminue sa pression osmotique. A ce stade, l'addition supplémentaire d'acide ou de base provoquent des effets analogues à ceux que provoquaient d'emblée l'addition de sels neutres à une protéine.

Cette identité d'effets est du reste, due à une identité de mécanisme, qu'explique encore l'équilibre de Donnan : dans cette seconde phase du phénomène, en effet, la protéine est pratiquement saturée, et l'accroissement de la formation de sel de protéine ou de protéinates alcal-

lins devenant négligeable, est largement surpassé cette fois par l'action inverse des éléments cristalloïdes non combinés à la protéine anion ou cation, dont l'action alors presque exclusive, marque sa prépondérance en diminuant la pression osmotique de la protéine.

Ainsi donc, le parallélisme est absolu entre les variations de potentiel de membrane et la pression osmotique des solutions de protéines et cela par suite de l'obéissance aux mêmes mécanismes.

Si jusqu'ici nous n'avons envisagé que le potentiel de membrane et la pression osmotique des protéines, faisant abstraction de leurs autres modifications, telles que leur gonflement et leur viscosité, c'est parce qu'en dernière analyse ces deux dernières propriétés sont fonction des premières, ainsi qu'on pouvait le prévoir théoriquement par le calcul de l'influence commune des électrolytes sur ces quatre propriétés d'après la loi de l'équilibre de membrane, et ainsi que cela a été démontré ultérieurement par les expériences de Procter et Wilson puis de Loeb. Procter et Wilson étudiant en effet le gonflement des gels de protéine sous l'influence des acides ont vu qu'il était conditionné par l'accroissement de la pression osmotique à l'intérieur du gel. Loeb par la suite, a vérifié que la viscosité des solutions de protéines variait parallèlement à la pression osmotique sous l'influence des électrolytes. Il a montré que ces électrolytes agissaient d'abord en augmentant la pression osmotique intérieure des agrégats de protéines, provoquant ainsi leur gonflement, lequel gonflement à son tour fait croître leur viscosité comme le veut, du reste, la théorie de la viscosité d'Einstein.

En résumé : la simplicité et l'unité des mécanismes des principales propriétés des protéines, ressort de ces notions exposées : potentiel des membranes, pression

osmotique, gonflement, viscosité, dépendent l'un de l'autre, et essentiellement de la combinaison d'un excès d'ions cristalloïdes avec les protéines, ces dernières se comportent en effet dans l'immense majorité des cas (sauf au point isoélectrique) comme des électrolytes non diffusibles, capables de produire un effet de Donnan.

Comment ne pas admettre qu'une loi aussi simple, aussi constante, aussi générale, ne puisse trouver des applications presque incessantes dans les organismes supérieurs: où les protéines tissulaires sont enfermées dans des millions de cellules fermées de membranes qui leur sont presque toujours infranchissables.

C'est le but du suivant chapitre d'étudier ces applications aux protéines des cellules vivantes.

CHAPITRE II

MÉCANISMES PHYSICO-CHIMIQUES COMMUNS A DES PHÉNOMÈNES BIOLOGIQUES EN APPARENCE DISPARATES

Lorsque pour la vérification d'une hypothèse on s'adresse à une expérience bâtie de toutes pièces dans le but même d'une certaine démonstration, cette hypothèse reste indépendamment des résultats expérimentaux obtenus, sujette à caution par le fait même des processus plus ou moins artificiels mis en œuvre dans la poursuite de sa confirmation ou de son infirmation.

Quand au contraire la vérification d'une hypothèse est tirée de l'observation d'un phénomène, ou mieux encore d'une variation de phénomènes fournis par la nature au cours des variations des états physiologiques ou pathologiques, alors surtout l'hypothèse mérite de prendre corps : l'observation d'un fait naturel spontané acquiert la valeur d'une expérience, la dépasse même.

Nous nous excusons de prendre la précaution de ce préambule, qui n'a d'autre but que de marquer que ce n'est pas sans une critique rigoureuse préalable des faits en apparence disparate que nous allons tenter de rapprocher, que nous nous permettrons d'énoncer l'existence d'un lien qui les relie. Ce lien porte en effet avec lui le danger de toute généralisation, étant spacieuse pour l'esprit, elle risque d'entraîner par la force de ses évi-

dences à des conceptions prématurées au-delà de la limite des faits jusqu'ici observés.

Nous nous efforcerons de ne jamais dépasser cette limite, et tenons à rendre hommage d'emblée aux auteurs des découvertes que nous allons successivement rapprocher : les noms de Donnan, de Vlès et de Coulomb, de Govaerts, d'Ambard et Schmid, de Widal et d'Achard méritent d'être signalés au premier plan et sont des garants de la rigueur de chacun des points parcellaires observés que nous allons comparer à nos propres résultats avant de les considérer dans leur ensemble et de les élever à la hauteur d'une loi générale.

En effet nous nous proposons dans ce chapitre l'étude des mécanismes chimico-physiques communs qui relient cinq ordres de phénomènes en apparence indépendants mais dont la coexistence a pu cependant quelquefois être notée en clinique.

1° Variations quantitatives et qualitatives de la teneur des sérums en albumine.

2° Variations des points iso-électrique du sérum.

3° Variations de la pression osmotique dite des protéines.

4° Troubles du métabolisme de l'eau dans l'organisme.

5° Modifications de la variation de la vitesse de sédimentation des hématies.

Des rapprochements deux à deux de ces divers groupes de faits ont déjà été signalés par de nombreux auteurs à la suite de Govaerts en ce qui concerne l'influence de la pression osmotique sur la production des œdèmes, à la suite de Vlès et Rossier en ce qui concerne les liens entre les variations des points iso-électriques et la vitesse de sédimentation des hématies, à la suite de Ambard et Schmid en ce qui concerne les rapports entre les variations des points iso-électriques et les œdèmes brightiques en particulier.

Il nous semble utile d'insister d'emblée sur l'importance de l'interrelation presque constante entre les 5 groupes de phénomènes, car elle nous est apparue comme une règle rendant compte de la plupart des faits observés et même des faits en apparence contradictoires prenant ainsi la valeur d'une loi.

Nous avons remarqué qu'il y avait intérêt pour pénétrer plus avant le mécanisme des divers phénomènes jusqu'ici observés et mieux marquer leurs interrélations, en particulier au point de vue des réactions des tissus organiques vis-à-vis de l'eau, à scinder les individus en 2 grands groupes d'après la teneur en albumines de leurs sérums :

1° Ceux qui ayant une teneur en sérum albumine normale présentent une teneur en albumines totales normale ou forte, suivant que les globulines sont élevées ou non et dont le sérum développe, ainsi que l'indique Govaerts, une pression osmotique normale ou forte ;

2° Ceux qui ayant une teneur en sérum albumine diminuée présentent une teneur en albumine totale faible ou normale, suivant que les globulines sont élevées ou non, mais dont le sérum ainsi que l'indique Govaerts développe une pression osmotique faible.

Si en effet par la réunion des chiffres obtenus dans la 2^e partie de ce mémoire et la comparaison des résultats obtenus par d'autres auteurs (Achard, Blum, Loeper, Marcel Labbé, Merklen, Rathery, Ribadeau Dumas et Max Lévy, Wahl, en ce qui concerne les auteurs français, surtout Epstein, Hurwitz, Whipple, Howe, Robertson, Lundsgard, Van Slyke, en ce qui concerne les auteurs étrangers), nous groupons suivant ce schéma les divers cas envisagés, nous obtenons la classification suivante :

GROUPE I

Sérum-albumine normale
Globuline augmentée en général.
Albumines totales augmentées en général.

Pression osmotique dite des protéines normale ou forte.

Infections aiguës à la période de début et d'état.

Infections pulmonaires ou broncho-pulmonaires à pneumocoques en particulier.

Infections expérimentales. Irritation expérimentale (thérébentine).

Pyrexies en général.

Syphilis secondaire non traitée.

Poussée évolutive de la tuberculose.

Intoxications.

Néphrite interstitielle hypertensive azotémique.

Hypertension.

Cardiopathies (sans lésion rénale, ni hépatique).

Cancer (non arrivés à la période de cachexie).

Femmes enceintes au voisinage de terme.

GROUPE II

Sérum-albumine diminuée.

Globulines augmentées ou non.

Albumines totales diminuées en général.

Pression osmotique dite des protéines faibles.

Glomérulo-néphrites, hydropigènes.

Néphroses.

Cirrhoses du foie.

Après la crise des infections aiguës.

Nourrissons.

Femmes enceintes à certaines périodes (début de la grossesse).

Cachexies.

Carences, famines.

Après injection de NaCl concentré.

Cliniquement : ainsi que l'avait déjà pressenti Govaerts dans sa classification des œdèmes, la distinction entre les deux groupes est nette : Les sujets du 2^e groupe sont tous pourrions-nous dire, des hydrolabiles ; ils sont capables de retenir ou de perdre rapidement suivant les circonstances des quantités énormes d'eau ; physiologiquement, on sait en effet combien sont candidats à l'œdème, pour une cause minime, telles qu'une erreur de régime, les nourrissons, les femmes enceintes, les

carencés, les cachectiques ; pathologiquement on sait que les œdèmes constituent l'un des signes primordiaux des glomérulo-néphrites, des néphroses, et nous avons marqué également toute l'importance des œdèmes interstitiels et viscéraux chez les cirrhotiques. Inversement les sujets du premier groupe, sont au contraire pourrait-on dire, des hydrostables ; certes, ils sont capables dans certaines circonstances de retenir de l'eau mais en quantité minime ou limitée ils ne présentent pas d'œdèmes interstitiels, même s'ils sont atteints de néphrite aiguë ou d'anurie. Ces individus font de la « rétention aqueuse sèche » employant à dessein cette expression paradoxale pour marquer non seulement l'absence d'œdèmes, mais même la déshydratation des espaces interstitiels qu'on observe, le plus habituellement chez les sujets de ce groupe. Si dans certains cas exceptionnels l'on observe cependant chez ces malades du groupe I des œdèmes, ceux-ci tiennent à des causes en quelque sorte plus ou moins locales et mécaniques particulières, surajoutées : stase sanguine (cardiopathie), troubles de la perméabilité des capillaires (œdèmes inflammatoires, maladie de Quinke, accidents sériques, intoxications par l'urane) à des troubles vaso-moteurs et nerveux (trophœdèmes) ces causes pouvant du reste se combiner et la nature différente des œdèmes dans la plupart de ces derniers cas se marque encore par leur richesse habituelle en protéine s'opposant à la pauvreté en protéines des œdèmes des malades du groupe II.

Ceci étant, nous avons été frappés d'une part de ce que les malades du premier groupe étaient précisément ceux chez lesquels Vlès et de Coulomb depuis 1924, puis plus récemment Rossier, ont constaté des élévations du point iso-électrique des tissus et du sérum, et d'autre part de ce que ce seul fait était capable d'expliquer le comporte-

ment de ces sujets vis-à-vis des rétentions aqueuses et salines.

La question qui se posait donc immédiatement ensuite était de savoir si les malades du II^e groupe dont l'allure clinique vis-à-vis des rétentions aqueuses est inverse, ne présentait pas des phénomènes inverses au point de vue de leurs points iso-électriques, car l'abaissement de ce dernier serait en effet capable de rendre compte des phénomènes observés.

C'est bien en effet de qui semble se passer ainsi que nous allons essayer de le démontrer, et surtout de le schématiser dans un schéma simple parlant à la vue.

Mais auparavant, il est nécessaire de marquer que c'est Ambard et Schmid qui ont été les premiers à voir combien l'application des travaux de Vlès devait être fructueuse dans l'étude des néphrites, et à démontrer de manière clinique et indirecte, que dans les néphrites œdémateuses, le point iso-électrique des albumines tissulaires était bien effectivement abaissé.

Il est utile aussi d'expliquer pourquoi des phénomènes si simples ont passé jusqu'ici à peu près inaperçus bien qu'on aurait pu les prévoir par la théorie chimico-physique.

Pour plus de simplicité, et conformément à ce que nous avons exposé dans le chapitre précédent, nous n'envisagerons que le déplacement d'un seul point iso-électrique (point α) comme si ce point était, ainsi que le suppose du reste Rossier, le (pHic) point iso-électrique résultant total de tous les complexes albumineux.

Puisqu'ainsi que nous l'avons vu, ce point résultant dépend de la somme des complexes parcellaires et des points iso-électriques propres de ceux-ci, on pouvait prévoir que les variations quantitatives et qualitatives des albumines du sérum, devait modifier ce point.

On pouvait prévoir en particulier que les malades du premier groupe devait avoir pour une double raison un point isoélectrique résultant total plus élevé dans leur sérum, la première quantitative parce qu'ils avaient plus d'albumines totales, la deuxième qualitative parce que cette augmentation tenait surtout à un accroissement relatif en globulines, c'est-à-dire d'un constituant de pHi élevé 5,4 abstraction faite de l'augmentation du pH du plasma renforcé par l'augmentation du fibrinogène que nous savons de pHi encore plus élevé pH 8.

Mais en ce qui concerne les malades du 2^e groupe, on pouvait prévoir des difficultés d'appréciation et des causes d'erreur dans l'interprétation du point iso-électrique résultant total du sérum : si en effet la diminution quantitative de la sérumalbumine et des albumines totales tend à abaisser le pHic celui-ci tend à être augmenté indépendamment de la teneur en albumine totales par l'augmentation relative de la proportion des globulines de pHi plus élevé.

Cette dernière considération explique que le sérum sanguin puisse être un témoin infidèle du point iso-électrique des albumines tissulaires et Ambard et Schmid ont ingénieusement résolu cette difficulté en montrant qu'on pouvait par des moyens indirects cliniques avoir le reflet de la valeur du point iso électrique : soit par l'étude de la teneur en chlore des albumines globulaires, soit par l'étude de la réserve alcaline : la majoration relative de la première, la diminution de la seconde marquant indirectement l'hyperchlorhydrie des albumines tissulaires, globulaires dans un cas, nerveuses dans l'autre, et par conséquent l'élévation de leur point iso-électrique.

En effet, ce que nous avons dit dans le chapitre précédant des travaux de Lœb permet de comprendre que si le

pH du sérum reste constant, ce qui est le cas le plus habituel (sauf les cas exceptionnels d'acidose diabétique, ou d'alcalose épileptique ou spasmodique), seule une variation du point iso-électrique peut modifier le teneur en acide ou en base des protéines tissulaires.

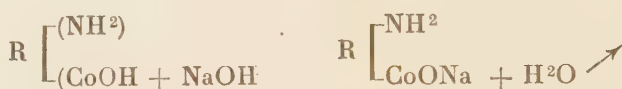
On peut prévoir également d'après ce que nous avons dit des équilibres de Donnan, que les électrolytes anions ou cations qui se combineront en dehors du point iso-électrique à la protéine, seront ceux de signe inverse à cette dernière, et que leur mode d'action pour des quantités équimoléculaires dépendra surtout de leur valence.

C'est en effet ce que l'on observe dans les grandes lignes : lorsque le point iso-électrique des albumines s'élève vers un pH plus élevé, c'est-à-dire plus alcalin, le milieu extérieur fixe devient relativement plus acide par rapport à la protéine et l'on observe effectivement que celle-ci se charge en acide, les anions $\text{Cl}^1\text{So}^{4-}\text{Po}^{4-}$ se combinent à la protéine Pr^+ en donnant des sels de protéine, des chlorures, des sulfates, des phosphates de protéines et en attirant dans le tissu protéique en même temps que les anions l'eau des espaces interstitiels :



Inversement quand le point iso-électrique des albumines s'abaisse vers un pH inférieur, c'est à-dire plus acide, le milieu extérieur fixe devient relativement plus alcalin par rapport à la protéine et l'on observe en effet que celle-ci se décharge en acides et tend à se charger en bases les cations $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{Ca}^{++}$ se combinant à la protéine Pr^- en donnant des protéinates alcalins, protéinates de sodium, de potassium, de calcium, tandis

que le tissu se déshydrate, chassant de l'eau dans l'espace interstitiel.



Plus brièvement : sauf dans des cas exceptionnels, le pH du milieu intérieur de l'organisme reste remarquablement constant, la variation de la teneur des protéines tissulaires en acides ou en bases ne peuvent donc s'expliquer que par des variations de leurs points iso-électriques propres. C'est en effet ce que l'on observe sous la forme de 2 processus essentiels :

Premier processus rencontré chez les malades du premier groupe de notre classification élévation du point iso-électrique des albumines tissulaires amenant une surcharge acide des tissus augmentant leur pression osmotique et leur hydratation au détriment des espaces interstitiels.

Deuxième processus inverse du précédent, rencontré chez les malades du deuxième groupe de notre classification : abaissement du point iso-électrique des albumines tissulaires amenant une décharge d'acides puis une surcharge basique de tissus amenant une diminution de la pression osmotique, et une élimination d'eau déshydratant le tissu en faveur de l'espace interstitiel.

On conçoit maintenant que le premier processus doive être relativement limité par la capacité limite de fixation d'eau d'un tissu, mais que le deuxième processus au contraire puisse être relativement illimité, étant donné l'énorme étendue de l'espace interstitiel.

Ces processus peuvent être schématisés par les deux schémas ci-joints (fig. 1) qui marquent les deux états respectifs des tissus et des espaces interstitiels dans les

deux éventualités et donnent ainsi en quelque sorte une traduction visuelle des phénomènes.

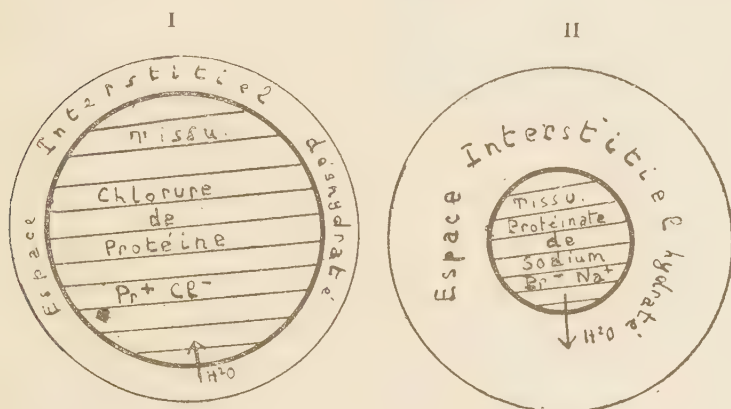


Figure 1.

Malades du I^{er} groupe
(Rétention chlorurée sèche)

Malades du II^e groupe
(Rétention œdémateuse)

Le schéma n° 1 traduisant le premier processus d'élévation du point iso-électrique chez les malades du premier groupe, donne la traduction visuelle de la rétention chlorurée sèche avec déshydratation interstitielle et seulement hydratation tissulaire.

Le schéma n° II traduisant le deuxième processus d'abaissement du point iso-électrique chez les malades du deuxième groupe donne la traduction visuelle de l'œdème interstitiel avec déshydratation tissulaire.

Ces schémas permettent de comprendre l'influence différente des anions et des cations dans les deux cas : influence prépondérante des anions dans le premier cas, des cations dans le deuxième cas, toujours de l'électrolyte dissocié de signe électrique inverse à celui de la protéine.

Dans le cas particulier de $\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ ce seront les anions Cl^- qui devront agir surtout dans le premier groupe, les cations Na^+ dans le deuxième groupe.

Les dosages chimiques pratiqués sous l'impulsion de Léon Blum et Ambard, de Strasbourg et leurs Ecoles, vérifient ces données : dans les affections du premier groupe avec rétention chlorurée sèche, c'est surtout l'ion Cl qui semble retenu comme le pensait Widal, et l'on retrouve par dosages de l'hyperchlorémie tissulaire avec hyponatrémie.

Dans les affections du deuxième groupe avec œdèmes, il semble que ce soit surtout comme le signalait dès longtemps Blum, le Na qui soit retenu, et en effet les dosages révèlent une hypernatrémie tissulaire avec hypochlorémie relative.

Ce dernier fait mérite d'être discuté car il semble en opposition et en contradiction avec le rôle hydropigène du Cl mis en évidence par Widal dans les glomérulonéphrites œdémateuses.

Cette contradiction n'est qu'apparente, et tient à ce fait que jusqu'ici nous ne considérons que les albumines tissulaires en général sans faire intervenir la notion des albumines particulières des tissus sécréteurs rénaux. Si au contraire on fait intervenir cette loi de la sécrétion rénale, on voit comme l'a bien marqué Ambard que le déficit des albumines rénales en HCl freine la sécrétion du Cl, et indirectement celle du Na, et que par conséquent la théorie de Widal de l'importance rénale et de l'influence des rétentions chlorées comme facteurs principaux de ces œdèmes se trouve ainsi vérifiée et expliquée.

Ces dernières considérations enfin permettent de préciser le rôle joué par l'ingestion de Na Cl dans les deux grands groupes de malades toujours envisagés.

Chez les malades du premier groupe faisant de la rétention chlorurée sèche, l'action du Na Cl sera relativement limitée, non seulement parce que la fixation tissulaire du

Cl est relativement limitée mais parce que le Na Cl en surplus sera éliminé en majorité par le parenchymérénal, l'excès de Cl pouvant même quelquefois agir comme un véritable diurétique.

Chez les malades du deuxième groupe faisant des œdèmes, l'action du Na Cl sera beaucoup plus forte parce que même en l'absence de néphrite ou de néphrose et à *fortiori* lorsque ces cas existent, l'excès de Na Cl bloque la sécrétion rénale et amène ainsi l'accumulation du sel neutre dans l'organisme, multipliant ses effets dans des proportions considérables.

En somme, jusqu'ici nous avons vérifié le bien-fondé de l'interrelation entre les variations quantitatives et qualitatives de la teneur en albumine, les variations du point iso-électrique, les variations de la pression osmotique, les variations de l'hydratation des protéines tissulaires.

Avant de poursuivre notre démonstration, nous pensons qu'il y a intérêt à montrer comment la juxtaposition de ces données permet de préciser les causes des variations de la pression osmotique, et de justifier la théorie de Govaerts sur l'origine de la pression osmotique des protéines, que certains auteurs ont contestée.

En effet, Blum, Grabar et Veil d'une part, Wahl d'autre part dans sa thèse, se basant sur leurs expériences personnelles et sur les faits avancés par Loeb et Sørensen de la pression osmotique relativement négligeable développée par les protéines si l'on fait abstraction des électrolytes, critiquent Govaerts et lui reprochent de ne pas assez tenir compte de ces derniers, lorsqu'il dit que la pression osmotique d'un sérum peut être déduite de la connaissance de la teneur en albumines totales de ce sérum et de leurs proportions relatives. Ces auteurs marquent leur désaccord en opposant à Govaerts des expériences contradictoires du reste réfutées par

Govaerts lui-même et en demandant de remplacer l'expression de « pression osmotique des protéines » par l'appellation de pression « dite des protéines ».

En réalité, les objections de ces auteurs vont s'écrouler d'elles-mêmes si dans la considération des phénomènes de pression osmotique on fait intervenir la notion du pHi (point isoélectrique) suivant les données de Vlès : en effet, si d'une part, comme nous l'avons vu, le pHic (point iso-électrique résultant total) dépend bien des quantités d'albumines totales, et des quantités relatives des diverses fractions à pHi (point iso-électrique) divers et notamment du rapport sérines-globulines ; si d'autre part, comme nous venons de le montrer, ce pIic même (point iso-électrique résultant total) conditionne les échanges d'électrolytes et les équilibres de membrane de Donnan, pour un sérum déterminé, on voit qu'en dernière analyse Govaerts a pleinement raison lorsqu'il dit que la pression osmotique d'un sérum dépend de sa teneur en albumines et de la proportion de celles-ci, et qu'elle peut être calculée d'après ces seuls éléments.

Bref, on voit qu'en ce qui concerne le sérum au moins la présence en quantité variable d'ampholytes complexes à points iso-électriques propres divers pour chacune des variétés d'albumines, semble conditionner dans une certaine mesure le pHic (point iso-électrique résultant total) lequel à son tour suivant les lois de Loeb et de Donnan conditionne les combinaisons entre les protéines et les électrolytes, influant sur leur pression osmotique, et par là sur leur hydratation ou leur déshydratation.

Les interrelations que nous avançons au début de ce chapitre sont donc démontrées pour les 4 principales d'entre elles : interrelation entre les variations quantitatives et qualitatives des albumines, entre les variations du point iso-électrique, entre les variations de la pres-

sion osmotique, entre les variations de l'hydratation ou de la déshydratation des albumines.

Avant d'aborder dans le chapitre suivant les applications physiologiques de ces notions au métabolisme de l'eau et aux pathogénies de la fièvre et de la soif, nous voulons encore indiquer une nouvelle propriété : la vitesse de sédimentation globulaire, propriété qui découle des notions précédentes et notamment des variations du point iso-électrique des albumines du plasma, ainsi que l'a marqué Rossier. L'étude de ce phénomène, outre qu'il nous apportera une confirmation précise et clinique des faits jusqu'ici indiqués, nous permettra d'insister par ailleurs sur l'intérêt nouveau, qu'il y aurait en pratique à étendre l'étude des vitesses de sédimentation globulaire comme un moyen simple d'appréciation indirecte clinique des variations des points iso-électriques du plasma.

Connu depuis longtemps le phénomène de la sédimentation globulaire, déjà signalé par Claude, Gilbert, P. E. Weill à propos de la sédimentation diverse des différents caillots dans les maladies du sang, fut établi à nouveau par Césari en 1913 puis par Linzemeier *in vivo* chez la femme enceinte ; ce n'est cependant que depuis 1917 que la sédimentation globulaire a été étudiée à la suite des communications de Farhaeus au Congrès de Chirurgie et de Gynécologie de Stockholm.

Parmi les facteurs influents sur la vitesse de chute des hématies, la plupart des auteurs s'accordent à considérer que la charge électrique des globules rouges est un des facteurs les plus important.

Hoeber dès 1904 avait montré que des globules rouges placés dans un champ électrique se comportaient comme s'ils étaient électro-négatifs et se déplaçaient vers le pôle positif.

Farhaens Frisch et Starlinger, avaient déjà montré que

les variations de la charge électrique du globule étaient un des éléments de variation de la vitesse de sédimentation. Hunter par des expériences ingénieuses avait déjà prouvé que la charge électrique des globules rouges dépendait de leur milieu d'origine, il vérifia d'une part que des globules rouges plongés dans des solutions isotoniques de sucre de canne ou de mannite, c'est-à-dire de solutions permettant une conservation de leurs charges, conservent leur vitesse de sédimentation propre qu'ils avaient dans leurs milieux d'origine; d'autre part et inversement il démontra que des globules rouges d'origine diverses mis dans des plasmas déterminés prennent une même vitesse de sédimentation précisément égale à celle des globules propres du plasma en expérience.

Plus récemment, Popper et Kreindler de Bucarest, précisent que, comme l'avait déjà entrevu Biernacki puis Ostinger et Mond, la stabilité de la suspension globulaire est due presque exclusivement aux albumines du plasma; ces auteurs vont même plus loin et différencient l'action de 3 groupes de substances : albumines, globulines et fibrinogène de plus en plus actives dans cet ordre de progression; effet qu'ils attribuaient à l'absorption par la surface des hématies de ces substances à effet dispersif décroissant.

Mais c'est à Rossier que revient le mérite d'avoir plus récemment encore (1927-1928) pénétré la raison profonde de ces phénomènes: il a en effet démontré que théoriquement l'effet de l'élévation du point iso-électrique α vers des forts p H devait entraîner une diminution de la charge électrique des globules rouges, et partant une accélération de leur vitesse de chute et inversement qu'une diminution de ce point iso-électrique devait amener un ralentissement de leur vitesse de sédimentation pour des raisons inverses. Il a ensuite vérifié pratiquement le paral-

lélisme entre les variations du point α (considéré comme point iso-électrique résultant total) et les variations de la vitesse de sédimentation, au point qu'il est possible d'établir une fonction de ces deux phénomènes telle qu'elle permette de calculer avec une très grande approximation l'un des phénomènes connaissant l'autre ou inversement.

En un mot, connaissant le niveau du point iso-électrique résultant total d'un plasma on peut en déduire sa vitesse de sédimentation et inversement, ce qui sera plus intéressant dans la pratique, connaissant la vitesse de sédimentation des globules d'un plasma on pourra en déduire la hauteur de son point iso-électrique résultant total dans l'échelle des pH.

Si cette théorie est vraie, ainsi qu'il semble, nous pouvons prévoir qu'il existera des modifications globulaires dans tous les cas où nous avons décrit dans ce mémoire des variations de la teneur et de la composition des sérums en albumine.

C'est en effet ce que l'on observe, et nous allons rapidement vérifier par quelques exemples la vérité de ces faits dans quelques cas physiologiques et pathologiques.

Physiologiquement : on observe dès la naissance que les différences de la teneur en albumine du sérum de la mère et de l'enfant se marque d'emblée par des différences de vitesse de sédimentation : il existe toujours en effet une accélération relative de la sédimentation des globules de la mère par rapport à la vitesse de sédimentation des globules sanguins du sang du cordon ou de l'enfant (Lévy-Solal). Jusqu'à la 5^e semaine l'enfant a des albumines très peu abondantes, un point iso-électrique bas, la vitesse de sédimentation globulaire est très lente.

Après la 5^e semaine, cette vitesse de sédimentation globulaire s'élève progressivement en même temps que

la teneur en albumine et la hauteur des points iso-électriques ainsi que Vlès l'a étudié également chez les jeunes souris.

Puis, jusqu'à la puberté il n'y a pas de différences sensibles entre garçons et filles, ni dans la teneur en albumine du sérum, ni dans la hauteur de leur point iso-électrique, ni dans leur vitesse de sédimentation globulaire. A la puberté, l'élévation du point iso-électrique des femmes par rapport aux hommes se marque par une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire.

Ces différences se marquent encore plus au moment de la grossesse, c'est là du reste qu'elles avaient été surtout d'abord étudiées, les anciens auteurs croyant voir dans les différences de vitesse de sédimentation globulaire, un signe précoce de grossesse. En réalité il n'en est rien, mais ce que l'on observe c'est d'abord dans la première moitié de la grossesse, une irrégularité des vitesses de sédimentation correspondant à l'irrégularité des points iso-électriques, l'un et l'autre vont cependant en croissant, mais ce n'est qu'ensuite à partir de la 2^e moitié que le phénomène s'exagère rapidement, que le point iso-électrique toujours élevé s'accompagne de vitesse de sédimentation globulaire croissante.

A titre documentaire (1) citons les chiffres résultant des observations de Linzenmeier : 175 min. dans le pre-

1. En dehors de ces quelques chiffres nous ne citerons pas les autres auxquels nous ferons allusion, mais seulement l'ordre de grandeur de leurs variations, d'une part pour ne pas étendre cette description, d'autre part pour ne pas donner des chiffres qui ne seraient pas tous comparables entre eux : les premiers auteurs (Farhaeus, Linzenmeier, Guéssaz) donnaient en effet les temps de vitesses de sédimentation en minutes, tandis que les auteurs plus récents (Westergreen, Balachowsky, Peyre, Gilbert et Tzanck) expriment leurs résultats en millimètres minutes, et chacun avec des coefficients différents.

mier mois, de la grossesse, 190 min. dans le 2^e mois, 147 min. dans le 3^e mois, 119 min. dans le 4^e mois, 160 min. dans le 5^e mois, puis décroissance rapide à partir du 6^e mois ; 63 min. dans le 6^e mois, 51 min. dans le 7^e mois, 43 min. dans le 8^e mois, 46 min. dans le 9^e mois ; 34 min. dans le 10^e mois.

Citons également par comparaison que Vlès chez les souris pleines trouve une ascension du point iso-électrique qui atteint presque 2 unités dans l'échelle des pH au cours de leur gravidité (de 6 à 8).

Certains auteurs (Lumière, Couturier, Pagniez) avant même que ces notions de l'augmentation des points iso-électriques de la femme enceinte ne soient connues, avaient par une prescience remarquable tenté d'imputer l'augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire, et la résistance aux chocs des femelles pleines, à une cause commune. Ce que l'on sait aujourd'hui de l'influence des variations du point iso-électrique sur le choc et sur la vitesse de sédimentation des hématies vient donc vérifier leur hypothèse de manière éclatante.

Enfin pour terminer l'étude des variations physiologiques de ces phénomènes, signalons que Vlès a noté une augmentation du point iso-électrique chez les animaux âgés tandis que la plupart des auteurs notent une augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire chez des sujets de plus de 60 ans.

Au point de vue pathologique, nous allons retrouver la possibilité des mêmes prévisions et la concordance des résultats avec celles-ci.

En effet, dans les pyrexies infectieuses et expérimentales, on sait que d'un côté Vlès a trouvé presque toujours une élévation du point iso-électrique du sérum, que d'un autre côté, Nergaard a signalé une vitesse de sédimentation globulaire accélérée dans toutes les

pyrexies. Nous devons à la vérité de noter cependant que Cabanis dans sa thèse, a signalé quelques expériences en contradiction avec celle de Nergaard ; mais ces faits contradictoires ne doivent pas étonner et nous pensons qu'ils peuvent tenir à ce que certaines pyrexies ne s'accompagnent ni d'hyperglobulinémie, ni d'augmentation du fibrinogène et partant ni d'augmentation du point iso-électrique du plasma.

Par contre ces exceptions ne doivent pas exister et n'existent pas en effet dans les affections aiguës telles que la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, qui s'accompagnent constamment d'une élévation de la teneur du plasma en fibrinogène et en globulines, et d'une élévation du point iso-électrique. Gachlinger dans de nombreuses observations de pneumonie, Schnidera dans plusieurs observations de rhumatisme articulaire aigu n'ont en effet jamais observé de manque à la règle de l'augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire des hématies dans ces cas.

Rossier a même été plus loin, et au cours de plusieurs observations de pneumonie, de grippe avec ou sans broncho-pneumonie, de pleurésie aiguë, il a pu établir le parallélisme absolu des courbes iso-électriques et de la vitesse de sédimentation globulaire, courbes croissantes à la période de début et d'état formant un plateau avant de descendre soit brusquement, soit progressivement suivant les cas, au moment de la crise, pour s'abaisser à ce moment souvent au-dessous de la normale pour un temps.

On ne pouvait pas, en présence de phénomènes aussi nets, ne pas rechercher s'ils n'étaient pas en relation non plus avec la crise chlorurée et la crise urinaire, qu'on observe souvent dans le décours de ces affections.

Rossier n'a pas trouvé de dépendance entre la chute

du point iso-électrique et le ralentissement de la vitesse de sédimentation globulaire avec l'élimination chlorurée, mais signale par contre qu'il n'a jamais observé de crise urinaire sans voir en même temps la correspondance de l'abaissement du point iso-électrique et de la vitesse de sédimentation globulaire. Nous marquerons toute la valeur de ce fait dans le chapitre suivant.

En ce qui concerne les maladies chroniques telles que tuberculose, syphilis, cancer, nous allons retrouver les mêmes correspondances.

Dans la tuberculose, on sait en effet d'après les recherches d'Achard, Bariéty et Codounis, que c'est au cours des tuberculoses aiguës, ou au cours des poussées évolutives de la tuberculose chronique quelquefois au cours de la cachexie terminale que l'on trouve de l'hyperglobulinémie.

D'après nos considérations antérieures on doit prévoir qu'à ces cas d'hyperglobulinémie sériques, le plus souvent fébrile du reste, mais sans que la nécessité en paraisse absolue, correspondent également des élévations des points isoélectriques. Toujours est-il que ce sont dans des circonstances cliniques analogues que les différents auteurs ont signalé des accélérations de la vitesse de sédimentation globulaire : Windrath et Garatz ont observé cette accélération dans 330 cas de tuberculose miliaire aiguë, Delhayé a signalé une accélération de la sédimentation des hématies dans les cas de tuberculose chronique avec foyer étendu, ou au cours des poussées évolutives.

Au contraire ni les uns ni les autres de ces auteurs n'ont trouvé de modifications appréciables des albumines ou de la vitesse de sédimentation globulaire dans les tuberculoses chroniques fibreuses non cliniquement évolutives.

Dans la syphilis nous avons marqué dans la 2^e partie par nos propres résultats et ceux de Girard que c'est surtout au cours de la syphilis secondaire à la période de début et dans certains cas de tabès et de P. G. plus tardivement évolutifs que l'on observe des hyperglobulinémies, alors que celles-ci n'existent pas à la période de chancre, ou à des périodes plus tardives après traitement. Vlès, De Coulomb, Rossier ont observé que c'était précisément à ces mêmes périodes où nous avons noté de l'hyperglobulinémie, que l'on observait une élévation des points isoélectriques et une accélération de la vitesse de sédimentation globulaire.

Zenther avait du reste déjà constaté cette accélération de la vitesse de sédimentation globulaire au cours de la syphilis secondaire et avait insisté sur la vitesse de sédimentation globulaire accélérée paradoxale du nouveau-né hérédo-syphilitique, accélération ayant une grande valeur étant donné les vitesses de sédimentation habituellement lentes à la naissance.

Au cours du cancer et des tumeurs malignes en général, on sait que Vlès et ses collaborateurs ont toujours noté une élévation du point isoélectrique et c'est même à ce sujet qu'ils avaient entrepris leurs premières recherches expérimentales sur la souris montrant que leur indice de réceptivité aux tumeurs étaient proportionnels à l'élévation du point isoélectrique. En clinique nous avons déjà signalé la fréquence des modifications des albumines du sérum chez les cancéreux. Loeper en France avait été un des premiers à signaler leur hyperalbuminose paradoxale, par élévation des globulines surtout. Par ailleurs tous les auteurs de tous les pays ont signalé la presque constance de l'augmentation de la vitesse de sédimentation globulaire au cours des cancers et sarcomes au point que beaucoup ont voulu en faire un moyen différentiel entre

les tumeurs bénignes et malignes, et en particulier en ce qui concerne la différenciation des ulcères et des cancers gastriques.

Tout ce que nous avons dit jusqu'ici prouve bien la non spécificité de ces réactions, et les causes d'erreur étendues qui peuvent exister dans leur interprétation.

En ce qui concerne les maladies des reins et du foie, aucune étude d'ensemble n'a été faite.

Au cours des néphrites chroniques et des néphroses on a signalé des résultats variables, mais qui n'ont fait l'objet d'aucune étude systématique: il serait pourtant intéressant de vérifier si dans ces cas également, la variabilité des résultats correspond à la variabilité des teneurs du sérum en albumines diverses suivant qu'il s'agit de néphrites parenchymateuses ou interstitielles, ce qui tendrait à le faire penser c'est ainsi que le marque Wahl, la vitesse de sédimentation globulaire semble augmentée dans la plupart des cas de néphrose où comme l'on sait l'hyperglobulinémie est presque constante.

Dans les affections hépatiques, Poppert et Kreindler ont seulement signalé au cours de certains ictères une vitesse de sédimentation globulaire ralentie, parallèlement à une diminution du fibrinogène, par suite d'insuffisance hépatique, au contraire une accélération dans certains ictères par compression sans lésion de la cellule hépatique, mais dans ces cas interviennent vraisemblablement plus que dans d'autres, des facteurs modifiant la tension superficielle et les viscosités du plasma, rendant ainsi difficiles les interprétations. Dans quelques cas de cirrhoses les résultats ont été également variables mais n'ont fait l'objet d'aucune étude systématique.

Poppert, Kreindler et Landsberg ont cependant décrit un test d'insuffisance hépatique qu'ils basent sur ces phénomènes et qu'ils homologuent à l'insuffisance protéo-

pexique vérifiée par l'hypoleucocytose suivant la technique de Widal Abrami et Iancovesco.

On observe en effet que chez les individus normaux la vitesse de sédimentation globulaire n'est pas modifiée après les repas, tandis que chez les hépatiques elle est augmentée de manière constante. Ces auteurs pensent que cette accélération après le repas est le fait d'une perméabilité anormale du foie pour des complexes albumineux à basse dispersion ; nous-mêmes pensons que l'hyperglobulinémie post-prandiale que nous avons observée chez certains hépatiques, doit augmenter le point iso-électrique de leur sérum, et produire ainsi l'accélération de leur vitesse de sédimentation globulaire.

Quoiqu'il en soit, après l'examen des faits rapprochés dans ce chapitre on voit que sans doute bien des imprécisions et bien des incertitudes restent encore à éclaircir.

Cependant, de l'examen approfondi de ces mêmes faits, véritablement expérimentaux fournis par l'observation clinique s'est dégagée peu à peu, nous semble-t-il, la loi des interrelations entre les différents phénomènes étudiés : variations de la quantité et de la nature des albumines, variations de leurs points iso-électriques, variations de la pression osmotique et de l'hydratation des protéines, variations de la vitesse de sédimentation globulaire. Partis de la simple constatation de relations de coexistence, cette étude nous amène à penser qu'il existe entre ces phénomènes divers des relations de causalité, et qu'il y a intérêt pour mieux les pénétrer dans leurs détails, à les étudier dans leur ensemble à la lumière des lois chimico-physiques communes qui les régissent.

Avec Claude Bernard, nous pensons que dans la Science « il n'y a pas de théories vraies ou de théories fausses, mais seulement des théories fécondes ou sté-

riles » : c'est parce que nous l'avons jugée féconde et capable de rendre compte d'un très grand nombre de faits, d'en suggérer beaucoup d'autres, que nous nous sommes attachés à mettre en relief la théorie des interrelations entre ces cinq groupes de phénomènes, qui n'avaient fait jusqu'ici que l'objet de rapprochements parcellulaires.

CHAPITRE III

APPLICATION DES DONNÉES PRÉCÉDENTES A LA PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA FIXA- TION DE L'EAU DANS L'ORGANISME ET A L'EXPLICATION DU MÉCANISME DE CER- TAINES FIÈVRES

Le but de ce chapitre est de démontrer à la lumière des notions chimico-physiques précédemment acquises, le mécanisme par lequel dans certaines circonstances, réunies en physiologie, mais souvent scindées, dissociées, schématisées par la pathologie, se produisent des rétentions d'eau tantôt uniquement tissulaires et intracellulaires, tantôt uniquement interstitielles, ou lacunaires, c'est-à-dire extracellulaires.

Enfin, de compléter cette démonstration en marquant la réalité de l'existence de certaines fièvres d'origine purement chimico-physique. Nous nous attacherons à souligner l'importance de ces fièvres, en précisant leurs circonstances d'apparition et leurs modalités cliniques et en indiquant qu'elles semblent plus le fait de phénomènes ioniques avec hydratation cellulaire insuffisante, que le fait de déshydratations interstitielles.

Mais auparavant, nous voulons donner un résumé bref des faits acquis sur la circulation de l'eau dans l'organisme tels qu'ils ressortent surtout des travaux français d'Achard, de Marcel Labbé et Violle, de Lemierre et

Laporte, des travaux de Volhard et Finkelstein pour l'école allemande, des travaux de Mautner, Molitor et Pick pour l'école viennoise.

On sait que chez un individu normal, c'est-à-dire ayant un p_H du sérum normal, une quantité d'albumine du sérum normale, un foie, un cœur, des reins normaux, et qui par ailleurs ne présente pas de troubles de la perméabilité capillaire; on peut observer que l'eau présente la circulation suivante : l'eau est absorbée par les capillaires de l'intestin; cette eau provient de l'eau des aliments liquides, de l'eau des aliments solides, de l'eau de combustion des aliments, et en plus petite quantité, de l'eau de combustion tissulaire. Toute cette eau est régularisée dans sa répartition par le foie et le système réticulo-endothélial, enfin cette eau est éliminée par des oscillations inter-lacuno-sanguines de sa concentration :

60 % par les urines;

30 % par la peau;

15 % par les poumons;

5 % par les fécès.

Expérimentalement, toujours chez le même individu normal, on sait que l'addition de sel à l'alimentation, de même que l'addition de sel à l'eau injectée dans les veines d'un animal préalablement privé d'eau, produit un retard de l'élimination de l'eau, accompagné de dilution sanguine inconstante et temporaire, mais non accompagnée d'œdèmes.

Malgré le retard de la diurèse, la totalité du chlorure de sodium ingérée ou injectée est finalement éliminée, et chez l'individu normal, Pasteur Vallery-Radot étudiant en particulier le rythme d'élimination du chlorure de sodium, a constaté qu'il lui fallait lorsqu'il était chloruré, 2 à 3 jours pour gravir les « échelons » et qu'il pre-

nait 2 à 3 kilogs d'eau avant d'éliminer régulièrement la totalité des chlorures.

Quel est le pourquoi de tous ces phénomènes ? Et pourquoi par ailleurs un pneumonique, un rhumatisant, un ictérique retiennent-ils de l'eau pendant leurs maladies qu'ils relâchent au moment de la terminaison dans les phénomènes critiques. Pourquoi surtout les individus sains et les malades sus-cités ne font-ils jamais d'œdèmes même si on leur fait ingérer du chlorure de sodium en quantité ; pourquoi au contraire un brightique, un néphrosique, un cirrhotique, font-ils des œdèmes énormes au moment où on les chlorure ? Pourquoi un malade atteint de néphrite aiguë mercurielle même avec anurie ou un malade atteint de néphrite chronique interstitielle hypertensive et azotémique, ne fait-il pas d'œdèmes, alors qu'un malade porteur d'une glomérulo-néphrite en fait avec une telle facilité, et une telle netteté expérimentale, ainsi qu'il est classique depuis les expériences cruciales de Widal et de Javal ?

Telles sont les questions auxquelles nous voudrions que nos explications puissent apporter des réponses claires, correspondant à la simplicité des faits.

Pour sérier les difficultés, nous envisagerons successivement :

A) Les troubles de rétention aqueuse accompagnés d'augmentation de poids corporel, véritables troubles de rétention de l'eau ;

B) Les troubles de rétention aqueuse sans modifications du poids corporel : troubles de répartition de l'eau.

A) Troubles de rétention aqueuse proprement dite.

Il nous faut insister d'emblée pour la clarté de l'exposé, sur la nécessité de scinder cette étude elle-même en deux :

1^o Troubles de rétention tissulaire ou intracellulaire ;

2^o Troubles de rétention interstitielle ou extracellulaire.

Cette distinction n'est du reste à aucun degré une distinction artificielle, elle est fournie par l'observation des faits cliniques, la première est une rétention aqueuse « sèche », la seconde une rétention œdémateuse, elles s'opposent point pour point en pathologie et dépendent de causes inverses.

Le même schéma et la même classification qui nous ont servi dans le chapitre précédent, vont nous servir pour cette nouvelle démonstration, car les phénomènes envisagés sont sous la dépendance des mêmes facteurs.

Nous les reproduisons à nouveau (fig. 2) afin que les yeux du lecteur gardent sans cesse présente l'image des faits dont nous allons exposer la preuve clinique.

1^o *Troubles de rétention tissulaire ou intracellulaire*

(Rétention aqueuse sèche).

Dans l'étude des facteurs qui sont producteurs de ces troubles nous ne ferons à aucun degré intervenir le pII du sérum. Celui-ci en effet est dans l'ensemble remarquablement constant autour du point de 7,35 et ses faibles variations sont tout à fait insuffisantes à rendre compte des grandes modifications tissulaires que l'on observe.

Ceci étant, c'est-à-dire le pII restant constant pour que les protéines tissulaires enfermées dans leurs membranes hémiperméables retiennent de l'eau, il faut, et il suffit théoriquement :

Soit que le point iso-électrique s'élève vers une zone plus alcaline ;

Soit que leur concentration relative en ions s'élève (loi de Donnan) ;

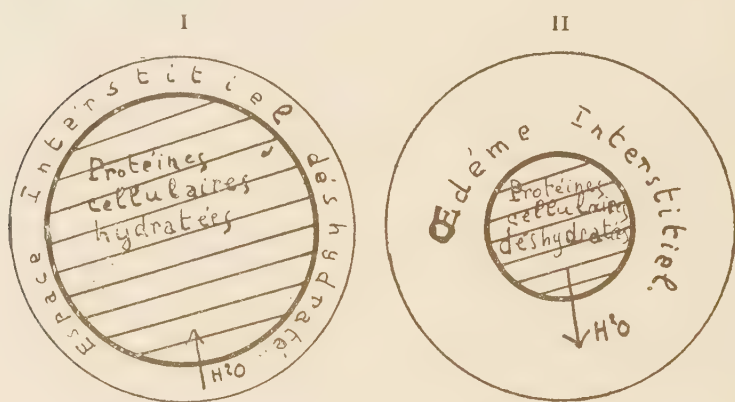


Figure 2.

Rétention tissulaire
ou intra-cellulaire
Rétention aqueuse sèche
(Espace interstitiel et déshydraté)

Rétention interstitielle
ou extra-cellulaire
Rétention œdémateuse
(Tissu déshydraté)

Soit que leur pression osmotique s'élève.

L'une de ces causes suffirait théoriquement à provoquer le gonflement et l'hydratation des albumines des tissus et inversement à déshydrater les espaces interstitiels.

Or nous avons vu dans le chapitre précédent — que même sans faire intervenir l'élément de la perméabilité relative différente aux différents ions qui sera envisagée plus loin — ces 3 facteurs étaient interdépendants et qu'on les rencontrait le plus souvent réunis en clinique dans toute une catégorie d'affection.

Dans toutes les affections du groupe 1 de notre clas-

sification (cf. p. 109), infections aiguës, pneumonies, abcès thérébentinés, intoxications, néphrites interstitielles, etc... on observe la présence simultanée de ces trois facteurs qui, agissant de concert, forcent le tissu à s'hydrater et ne permettent pas sa déshydratation pendant tout le temps de leur persistance.

Ceci explique les faits suivants observés dans le groupe 1 de malades faisant ainsi que nous l'avons dit de la « rétention aqueuse sèche ».

a) Non seulement ils ne font pas d'œdèmes dans les conditions habituelles (1), mais ne peuvent pas en faire.

b) Leur augmentation de poids est une augmentation de poids limitée comme est limitée l'augmentation de poids des individus sains chlorurés par Pasteur Valéry-Radot dans l'étude de ses rythmes en échelon. Cette augmentation de poids limitée est du même ordre de grandeur dans les deux cas (d'environ 3 kgr. d'hydratation pour un individu de 60 kgr.) et cela pour des raisons identiques : le pouvoir de fixation d'eau de ces groupes d'individu à pression osmotique normale ou forte, à point iso-électrique normal ou fort, est limité par la capacité de fixation d'électrolytes et d'eau tissulaires, capacité extrêmement étroite et limitée. Quand cette limite est atteinte en 2 ou 3 jours en moyenne, chez ces individus à reins sains, on ne voit pas apparaître d'œdèmes, mais une élimination exagérée de chlorures, si l'on continue à leur donner un excès de chlorure de sodium.

c) L'augmentation de poids de ces malades n'a aucun rapport avec l'augmentation de poids due au précœdème que nous envisagerons plus loin, au contraire, ce sont

1. Nous avons déjà signalé dans le chapitre précédent (cf. p. 110) que lorsque ces individus font malgré tout des œdèmes, ils tiennent à une cause particulière surajoutée : stase sanguine, cardiopathie, troubles de la perméabilité capillaire, œdèmes inflammatoires, etc...

des sujets qui se trouvent dans une situation inverse : leur espace interstitiel est affaissé, déshydraté, et a perdu ses réserves d'eau normales par suite de l'appel d'eau tissulaire, d'où la sensation de soif, bien connue dans le début des pyrexies.

d) Cette déshydratation des espaces interstitiels serait même pour certains auteurs une des causes importantes productrices de la fièvre.

Trois ordres de faits nous inclinent à penser que cette pathogénie de la fièvre comporte une part de vérité, car nous avons pu la vérifier agissant de manière presque exclusive en apparence dans deux séries d'expériences et dans une série d'observations cliniques.

Dans un premier ordre de faits nous avons pensé qu'il y avait pour vérifier cette hypothèse de l'origine de la fièvre, à rapprocher nos constatations de celles effectuées surtout par l'école allemande sur « la fièvre alimentaire » des enfants du premier âge. Mond, Vollmer, Heim, Rietschel et surtout Finkelstein ont en effet étudié la question sous un double aspect, que nous pensons pouvoir unifier et éclairer par les théories physicochimiques que nous avons utilisées jusqu'ici :

a) D'une part ces auteurs ont observé que lorsqu'on forçait la ration d'albumines ou de chlorure de sodium des enfants on observait la production de fièvre, phénomène qui ne se produit pas si on augmente la ration de sucre même en de fortes proportions par des solutions concentrées.

Ces auteurs ont donc décrit une fièvre albuminoïde, une fièvre de sel et nié la fièvre de sucre, qui avait été précédemment décrite par erreur, cette dernière ne se produisant que lorsque d'énormes doses ingérées provoquent alors des vomissements et de la diarrhée, ce qui vient compliquer le phénomène.

Etant donné ce que nous savons du rôle des électro-

lytes et du rôle des albumines, sur les modifications de l'hydratation cellulaire d'après les lois des équilibres de membrane, on pouvait prévoir que les solutions d'albumine et de sel pourraient intervenir sur l'hydratation appelant des quantités d'eau supplémentaires pour une concentration ionique supérieure, et au contraire une absence d'action des solutions non électrolytiques de sucre. C'est en effet ce que l'on observe.

b) D'autre part Finkelstein poussant plus avant l'étude de ces phénomènes marque avec netteté que ces fièvres dites d'albumines ou de sels, ne sont en réalité que des fièvres de déshydratation. Il a montré notamment qu'elles pouvaient se produire chez un enfant même si l'on n'augmentait pas sa ration d'albumine ou de sel pourvu que l'on diminue seulement sa ration relative d'eau. Il est évident que cette fièvre de déshydratation pourra se produire aussi bien si la ration d'eau mise à la disposition de l'organisme pour le maintien des échanges, provient d'une diminution de la ration d'apport, ou au contraire d'une exagération des éliminations d'eau (vomissements, diarrhée, transpiration, perspiration).

Le mécanisme régulateur de ces différents phénomènes semble extrêmement complexe si l'on songe que la déshydratation entraînant la fièvre, cette dernière tend à entraîner la persistance de la déshydratation par l'augmentation des éliminations d'eau et donc sa propre persistance. Finkelstein avoue du reste l'insuffisance de sa théorie à expliquer la cessation de telles fièvres³; il signale des fièvres de déshydratation sans grosses pertes de poids; et enfin il ressort de ses travaux que le fait de redonner de l'eau ne suffit pas à guérir ces malades.

Nous pensons qu'il y a intérêt pour éclairer ces phénomènes à nous rappeler que nous avons toujours signalé jusqu'ici que la très grande majorité des pyrexies infec-

tieuses ou non s'accompagnait d'une modification des albumines tissulaires, et en particulier d'une élévation du point iso-électrique des albumines avec tous les phénomènes qui en découlent. Si nous rapprochons nos malades du groupe 1 de notre classification (pneumoniques, rhumatisants, abcès de fixation aseptiques, etc...) des enfants privés d'eau, nous apercevons cliniquement de grandes ressemblances, même déshydratation des espaces interstitiels, même peau sèche, déshydratée, brûlante, même fièvre, même soif, même absence d'effet thérapeutique de l'eau (1).

Il est éminemment vraisemblable que dans les deux cas la nature agisse par un même processus, les variations du point iso-électrique rendant compte des mêmes phénomènes d'augmentation de la concentration ionique cellulaire et tissulaire, de déshydratation de l'espace interstitiel. L'équilibre ionique déterminé pour un point iso-électrique déterminé des albumines, détermine également leur coefficient d'hydratation, et par conséquent l'eau supplémentaire secondairement apportée, ne peut se fixer, la soif tissulaire reste inextinguible tant que le point iso-électrique des albumines ne rebaisse pas, ce que nous avons observé dans le décours de toutes les pyrexies jusqu'ici envisagées.

Toute une série d'expériences sont mises actuellement en œuvre dans le service de notre maître M. Lesné, avec nos collègues, Mlle Dreyfus-Sée et Clément Launay, qui tendent à prouver le bien fondé, et la facilité de production des fièvres de déshydratation. Ces recherches feront l'objet de communications ultérieures.

1. Cette résistance à la réhydratation doit être rapprochée de celle qu'on observe également dans le « syndrome hyperthermique post-opératoire du nourrisson » syndrome relevant vraisemblablement du même ordre de phénomènes, et qui a été décrit récemment par Ombredanne et Armingeat (VI^e Congrès de l'Assoc. Française de Pédiatrie, 1929).

Mais dans un deuxième ordre de faits le hasard a servi nos investigations et nous a permis de vérifier de manière expérimentale la réalité de ces fièvres dites de déshydratation.

D'une part, nous avons constaté lors de l'épreuve d'injection intraveineuse de 20 cmc. de chlorure de sodium à 20 % la production à plusieurs reprises d'un clocher thermique entre 38 et 39, survenant 4 à 5 heures après l'injection et accompagné ou non de frissons avec sensation de chaleur et de soif. Ces phénomènes ne semblent pas survenir chez les sujets normaux, mais sont survenus chez certains œdémateux (cirrhotiques et néphritiques). Il est intéressant de constater combien dans ces cas la seule concentration relative de la solution et le manque d'apport d'eau simultané ont suffi à produire ces phénomènes, puisqu'il est d'observation courante qu'une injection de 4 grammes de chlorure de sodium en solution diluée est incapable de donner lieu à aucun phénomène réactionnel.

D'autre part, nous avons pu provoquer expérimentalement une poussée thermique à 38,5 dans deux cas, au-dessus de 39 dans un cas par simple ingestion de chlorure de sodium chez 3 enfants : 2 de ces enfants étaient atteints de néphrose et âgés respectivement de 2 ans 1/2 et de 4 ans ; ils ont reçu 5 grammes quotidiens de sel dans leur alimentation ; le 3^e âgé de 13 ans présentait une néphrite chronique albuminurique, œdémateuse et azotémique a reçu 10 grammes de sel par jour. Ces phénomènes pyrétiques ont persisté 2 à 3 jours, ne se sont accompagnés d'aucun signe de localisation pulmonaire ou autre et ont accompagné l'augmentation pondérale, étant survenus comme elle 36 à 48 heures après l'ingestion saline.

Il nous paraît intéressant de souligner dès maintenant que cette « fièvre de sel », dite fièvre de déshydratation,

s'est produite chez des œdémateux, ce qui tendrait à prouver encore qu'il s'agit en tout cas de déshydratation relative et probablement de phénomènes plus tissulaires et cellulaires qu'interstitiels.

Dans un troisième ordre de faits enfin, nous croyons utile de rapprocher ces fièvres de déshydratation que nous avons observées de celles que l'on observe de manière presque expérimentale dans le diabète insipide.

Déjà depuis longtemps Lécorché et Bouchard avaient montré que lorsqu'on prive de boire un diabétique insipide on observe outre une soif et une déshydratation intense des tissus, une fièvre marquée.

L'origine tissulaire de ces phénomènes observés dans le diabète insipide est encore confirmée par l'observation d'autres faits cliniques qui montrent bien qu'au cours de cette variété de diabète, les troubles du métabolisme de l'eau sont surtout sous la dépendance de facteurs humoraux et tissulaires plus que de facteurs nerveux comme on le croyait autrefois. Meyer et Rathery ont signalé que la survenue d'une affection fébrile, faisait baisser la diurèse au cours des diabètes insipides, Marañon a signalé des cas de guérison survenues à la puberté, Rathery a signalé un cas de guérison du diabète insipide pendant la grossesse et de reprise après. Il nous paraît remarquable de noter que tous ces facteurs physiologiques et pathologiques qui ont été noté par les différents auteurs, comme facteurs d'amélioration des diabètes insipides sont comme nous l'avons vu, des facteurs d'augmentation du point iso-électrique. Ambard pense que c'est également par le même processus d'élévation du point iso-électrique qu'agirait chez ces malades l'injection de lobe postérieur d'hypophyse, et il a pu dans certains cas, obtenir des résultats frénateurs ana-

logues en élevant le point iso-électrique par des injections d'albumines étrangères (lait).

Quoi qu'il en soit, l'existence d'une fièvre d'origine purement physico-chimique, accompagnée de déshydratation relative des espaces interstitiels, nous semble ressortir de l'examen de l'ensemble des faits précédents ; mais contrairement aux autres auteurs, et sans vouloir dépasser la limite des faits observés, nous inclinons à penser que cette fièvre est moins le fait de la déshydratation interstitielle que le fait des modifications tissulaires intracellulaire qui les accompagnent.

2^o Troubles de rétention lacunaire ou interstitielle

(Rétention aqueuse œdémateuse).

De même que précédemment nous ne tiendrons pas compte dans cette étude des cas opposés des variations de pH non seulement parce que la faible amplitude de leurs variations, est incapable de rendre compte des énormes perturbations observées, mais aussi parce que même les cas exceptionnels où l'on observe les acidoses nettes et les abaissements marqués de la réserve alcaline, ne sont pas forcément les cas où l'on observe le plus d'œdème, comme on devrait l'observer si la théorie œdématogène de l'acidose était vraie. Le contraire serait plus souvent rencontré, et l'on sait qu'Achard, Bierry et Delore, Marcel Labbé et Widal ont signalé une acidose plus marquée dans les néphrites sèches, interstitielles, azotémiques, que dans les néphrites hydropigènes.

Ceci étant, c'est-à-dire le pH du milieu intérieur étant considéré comme à peu près constant, pour que les protéines cellulaires soient incapables de fixer l'eau, et même chassent celle qu'elles contiennent, il faut et il suffit théoriquement :

Soit que le point iso-électrique des protéines tissulaires baisse vers une zone plus acide ;

Soit que leur concentration relative en ions diminue (loi de Donnan) ;

Soit que leur pression osmotique s'abaisse.

De même que précédemment l'une de ces causes suffirait, mais pour les mêmes raisons sus-signalées et par suite de la loi des interrelations entre ces différents facteurs, on les rencontre réunis en clinique, renforçant leur action dans le même sens, chez tous les malades envisagés dans le groupe II de notre classification (cf. p. 109).

On sait en effet combien les malades de ce groupe glomérulo-néphritiques, néphrosiques, cirrhotiques, etc..., font facilement des œdèmes.

Par ailleurs, nous avons montré dans le chapitre précédent combien chez ces malades tout excès d'ions, tend à exagérer les phénomènes primitivement observés, puisque dans ces cas, la combinaison des cations aux protéines tissulaires se fait avec l'élimination d'eau dans l'espace interstitiel (cf. ch. II, p. 114).

On comprendra donc facilement que ces malades naturellement candidats à l'œdème, étant donné leur équilibre physico chimique, fassent encore plus facilement de l'œdème en cas d'ingestion de chlorure de sodium, et cela même en l'absence de toute lésion rénale, comme par exemple les 23 cirrhotiques avec œdèmes que nous avons signalé dans la 2^e partie de ce mémoire, et qui n'avaient aucune lésion rénale cliniquement appréciable. On comprendra de plus que dans le cas où par suite d'une lésion rénale (glomérulo-néphrite ou néphrose) le chlorure de sodium est retenu en excès, ces phénomènes se trouveront multipliés dans des proportions considérables.

Tout ceci explique comme l'a très bien montré Ambard, que si l'œdème initial de la néphrite œdémateuse peut très bien se constituer sans l'intervention du rein, il n'en reste pas moins vrai qu'ultérieurement, le trouble de la sécrétion rénale des chlorures en particulier viendra exagérer cet œdème initial : l'œdème du tissu rénal fait que le « rein est pris à son propre piège » comme le disait déjà fort justement Vidal.

On peut s'expliquer ainsi pourquoi les cures de déchloruration découvertes par Vidal et Javal ont une action beaucoup plus intense dans les glomérulo-néphrites où elles agissent à la fois sur les tissus et sur la sécrétion rénale, que dans les œdèmes sans lésion rénale où elles n'agissent que plus lentement, plus faiblement sur le seul facteur tissulaire. On peut comprendre aussi que les expériences de chloruration et de déchloruration soient suivies d'effets d'autant plus intenses que le facteur rénal est prédominant, car c'est le facteur multiplicateur par excellence : il semble que dans les néphroses jeunes encore pures, c'est-à-dire accompagnées de néphrites secondaires, le facteur tissulaire soit plus important et le facteur rénal moins important que dans les glomérulo-néphrites brightiques, et c'est ce qui explique que dans une certaine mesure dans les néphroses, l'influence de la chloruration et de la déchloruration, quoique nettes, soient moins intenses et moins régulières surtout que dans les néphrites.

Nous avons pu constater en effet dans 3 néphroses que nous avons suivies pendant de longs mois, que si l'influence de la chloruration était toujours rapide et nette, par contre la déchloruration n'agissait nullement de la manière expérimentale et rapide dont elle agit dans les néphrites : dans tous les cas, nous avons observé un retard parfois très prolongé à l'effet de la déchloruration,

tout se passant comme si les tissus ne relâchaient que par très petites quantités (de l'ordre de 2 grammes par jour d'après l'analyse des chlorures urinaires) et parfois en plusieurs semaines les quantités importantes de chlorure fixées en quelques jours.

Nous n'insisterons pas sur le précédème que l'on peut observer dans toutes ces mêmes affections et qui comporte la même pathogénie n'étant qu'un œdème atténué, ou plus exactement un œdème déjà constitué, mais non extériorisé.

Par contre nous signalerons tout l'intérêt pathogénique des expériences de Marcel Labbé et Violle, sur l'action œdématogène du plasma des sujets œdématisés agissant *in vitro* sur les muscles gastro-cnémiaux des grenouilles. Ces auteurs ont en effet montré qu'alors que les plasmas de sujets normaux restent sans action ou au contraire diminuent légèrement le poids des muscles plongés dans leurs solutions, le plasma des sujets œdématisés augmente considérablement le poids des muscles parfois de plus de 25 %. L'examen histologique de ces muscles réalisent le schéma de l'œdème montrant que ce sont les espaces interstitiels qui sont dilatés gorgés de liquides, et que les fibrilles musculaires conservent leurs dimensions normales par rapport à celles des témoins. Ces expériences ont été complétées ou confirmées par leur élève Azerad qui a montré de plus que l'on pouvait obtenir les mêmes effets avec les exsudats (liquide d'œdème, ascite) de ces mêmes malades, mais des effets inverses avec des transudats (ascite inflammatoire). Ces derniers faits nous paraissent particulièrement suggestifs car ils semblent démontrer que conformément aux théories de Govaerts ce soit surtout la teneur en albumines des sérums et les propriétés qui en découlent qui entrent en jeu dans la production de ces œdèmes expérimentaux, puisque les

sérums normaux comme les exsudats, qui ont une teneur élevée en albumine, ne produisent pas le phénomène tandis que les plasmas et les transudats de sujets œdématisés pauvres en albumine, sont au contraire œdémogènes. Malheureusement Azerad ne donne pas dans ces expériences la teneur et la qualité de ces sérums en albumine, ce qui empêche de vérifier complètement cette hypothèse.

Par ailleurs dans une autre série d'expériences, Azerad à la suite de H. Bénard et de Biancani vérifie *in vitro* sur les muscles de grenouille l'action hydratante des ions sodium (Na) et potassium (K) et au contraire déshydratante des ions calcium (Ca) agissant en solutions équimoléculaires. Ces expériences viennent confirmer les expériences classiques de R. Hamburger sur l'influence inverse qu'ont, sur la perméabilité des membranes, les ions Na et K qui l'augmentent et les ions Ca qui la diminuent, phénomènes dont Clowes et Bancroft ont tenté de donner une explication ingénieuse basée sur la combinaison différente de ces différents ions avec les lipoides de la membrane cellulaire (1).

Nous ne pensons pas cependant que dans le métabolisme de l'eau chez l'homme normal, et dans le mécanisme des œdèmes en clinique, ces différences d'action des différents ions sur la perméabilité des membranes,

1. Ces auteurs ont montré en effet qu'un mélange émulsionné d'huile et d'eau peut exister sous deux formes différentes : gouttelettes d'huile en suspension dans l'eau, ou inversement, gouttelettes d'eau disséminées dans l'huile. Clowes a montré qu'en présence d'ions Na^+ et K^+ on obtient une émulsion de la 1^{re} espèce, et au contraire de la seconde présence d'ions Ca^{++} . Si l'on admet que les membranes cellulaires sont constituées de tels mélanges, on conçoit qu'indépendamment de tout phénomène électrique surajouté, une telle membrane ne laissera passer que l'eau et les corps hydrosolubles, ou au contraire que les substances lipo-solubles suivant que l'eau ou l'huile forment la phase continue.

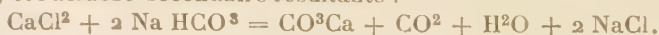
jouent un rôle important en regard des facteurs que nous avons considéré jusqu'ici (point iso-électrique, quantité et qualité des albumines, pression osmotique, etc...)

A l'appui de cette opinion nous citerons au premier plan les travaux de Léon Blum qui cependant lui semblent contradictoires au premier abord.

On sait en effet, que dans les premières années de ses recherches (1920 à 1927), Blum pensait que l'action déshydratante du chlorure de calcium provenait surtout d'un effet dû à l'ion calcium. Or une étude plus poussée du phénomène lui a montré récemment (1928) qu'il n'en était rien. Les doses énormes de chlorure de calcium données par Blum à ses ascitiques (de 15 à 30 grammes par jour) pour obtenir un effet déhydratant, ont amené cet auteur à penser que ce n'était pas le calcium qui était actif : à ces doses là en effet, l'ion calcique serait toxique et même une seule dose journalière devrait être mortelle. L'ion Ca est en réalité en majeure partie éliminé et inactivé (1) ; l'élément actif est l'élément chlore, qui agit d'une part en donnant une chloro-acidose avec natropénie, c'est-à-dire en tendant à inverser l'état d'hypochlorémie et d'hypernatrémie où se trouvent ces sujets, et d'autre part en excitant la sécrétion rénale.

On comprend que de tels bouleversements dans l'équilibre des humeurs et des albumines tissulaires, ne soient pas inoffensives : Lemierre et Lèvesque en 1922 avaient déjà montré que chez le sujet sain l'absorption de 40 grammes par jour de CaCl_2 amenait en 4 jours des troubles importants de l'état général et réalisait une rétention chlorurée sèche expérimentale.

1. M. P. Weill et Guillemain, Lesné et Turpin, après Haldane, Hill et Cuck vérifient par ailleurs la neutralisation du CaCl_2 par les bicarbonates, et l'acidose secondaire résultante :



Blum lui-même reconnaît que le danger de la chloro-acidose n'est écarté chez les cirrhotiques, qu'autant qu'ils n'ont pas de lésions rénales et qu'ils ont de grandes réserves d'eau et d'alcali dans leurs épanchements séreux et dans leurs œdèmes.

Nous voyons en somme que contrairement à la première apparence c'est bien de l'ion chlore, capable d'agir en plus grande quantité et proportionnellement à celle-ci, que résulte l'action déshydratante du chlorure de calcium, l'ion Ca existant en moindre quantité en raison de sa valence et en raison de sa neutralisation dans l'organisme, n'agit pratiquement pas, malgré ses propriétés propres sur les membranes.

Ajoutons que si le lecteur veut bien se reporter à la figure 1 page 115 et à notre classification des affections, il verra que l'on peut prévoir *à priori* que le chlorure de calcium puisse être nocif chez les sujets normaux et encore plus nocifs chez les sujets du groupe I, dont les protéines sont déjà acides, et qui par un nouvel apport de chlorure de calcium verront aggraver leur état de rétention chlorurée sèche; il verra aussi qu'au contraire les sujets du groupe II dont les protéines sont basiques, non seulement ne souffriront pas, mais bénéficieront de cette chloro-acidose compensatrice (bien entendu en l'absence de toute lésion rénale).

C'est ce que l'expérience clinique a vérifié.

En résumé : on voit que tous les troubles de rétention aqueuse que nous venons de signaler dans ces deux paragraphes correspondent bien aux deux schémas que nous en avons donné (figure 2) : schéma de la rétention aqueuse tissulaire sèche, schéma de la rétention œdémateuse interstitielle, et que les différents faits cliniques et expérimentaux énumérés cadrent bien avec les explications chimico-physiques simples que nous avons exposées dans les précédents chapitres.

**B. — Troubles de la répartition aqueuse
(non accompagnés de modification de poids)**

Si jusqu'ici nous n'avons considéré que les cas extrêmes purs, tels qu'ils apparaissent dissociés et schématisés par la pathologie.

1° Cas de l'individu à point isoelectrique élevé qui retient de l'eau et des ions dans ses tissus, mais qui est dit en état de rétention sèche parce que son espace interstituel est déshydraté ;

2° Cas de l'individu à point isoélectrique bas qui chasse l'eau et les ions de ses cellules et fait de l'œdème interstitiel.

Il faut bien savoir cependant que chez l'individu normal, c'est-à-dire ayant une teneur du sérum en albumines normale, un Ph normal, des points isoélectriques normaux, une pression osmotique normale, une perméabilité capillaire normale, et dont les viscères sont indemnes, cet individu est dans un état d'équilibre intermédiaire entre les deux processus sus-envisagés.

Etat d'équilibre éminemment instable, du reste, qui fait que, suivant les circonstances chimico-physiques et thermodynamiques en particulier des processus vitaux, l'individu normal oscille entre les deux processus.

De là ces balancements d'eau interlacuno-tissulaires incessants, qui faisaient déjà dire à Claude Bernard que les cellules dans le milieu intérieur vivent comme les êtres aquatiques dont elles dérivent ancestralement.

Ces balancements se font dans l'ensemble sans grande variation de poids, compte tenu de l'eau d'apport et de l'eau d'élimination, en tous cas les variations n'ont ni la brusquerie, ni l'intensité de celles que nous observions lors de l'étude des phénomènes pathologiques de rétention.

Il importe cependant de remarquer que ces troubles de répartition de l'eau, sans variations de poids, sont exagérés dans leur intensité et facilités dans leur déclenchement, chez les sujets ayant physiologiquement des albumines sanguines modifiées, et des points iso-électriques instables : nourrissons, femmes enceintes, femmes au moment des règles, tous sujets qui méritent bien le nom d'hydrolabiles.

Il faut noter aussi par ailleurs que pathologiquement on peut observer des troubles de répartition de l'eau sans modification du poids du corps : on peut voir en quelques heures un individu passer du groupe I au groupe II de notre classification générale ; et par exemple voir un individu brusquement être envahi par l'œdème en l'espace de quelques heures sans aucune ingestion d'eau ni de sel, sans modification de poids.

Que se passe-t-il alors exactement ?

Il est difficile de le préciser. Il apparaît qu'une brusque variation du point iso-électrique des albumines et de tous les phénomènes qui en découlent pourrait rendre compte de ces phénomènes.

La nature nous en fournit des exemples dans la brusque chute des points iso-électriques lors de la crise pneumonique par exemple, l'expérimentation également lors des brusques modifications du point isoélectrique au moment du choc. Mais quel est le facteur qui déclenche ces phénomènes si ce sont bien eux qui entrent en jeu, quel est le rôle du système nerveux dans la production ou la transmission de ces variations ; cette action est-elle directe, ou indirecte par l'intermédiaire des glandes endocrines, qui semblent ainsi que nous l'avons vu, jouer un rôle si important dans le métabolisme de l'eau ?

Autant de questions qui restent encore sans réponse précise.

CHAPITRE IV

DÉDUCTIONS SUR LE MÉCANISME DE LA SOIF

Semblables aux êtres unicellulaires, l'embryologie et l'anatomie comparée, montrent que les êtres pluricellulaires ont un besoin perpétuel d'eau, et même « d'eau courante », sans cesse renouvelée, suivant l'expression imagée de Hoppe-Seyler. Ce renouvellement incessant du milieu aqueux est un des éléments les plus indispensables à la vie cellulaire.

Expérimentalement, lors de la culture des tissus vivants *in vitro*, suivant la méthode de Carrel-Essling, nous avons eu l'occasion de vérifier à nos dépens que ces cultures s'altéraient après 24 heures inmanquablement, si le liquide ambiant de la culture cellulaire n'était pas renouvelé, et cela toutes les conditions de support de la culture d'asepsie, de pH, de composition du milieu restant constantes et favorables.

Par ailleurs, on sait que le jeûne prolongé de l'homme est possible à condition qu'il compense par ingestion d'eau, l'eau perdue essentiellement par l'urine, la sudation, la respiration.

D'une manière générale, pour les animaux à sang chaud, le jeûne total avec privation d'eau est incompatible avec la vie : des pigeons nourris avec des graines desséchées tombent malades dès qu'ils ont perdu 1/10

de leur poids d'eau et meurent avant d'avoir perdu le 1/5 de leur poids primitif.

Chez les animaux à sang froid, Claude Bernard avait déjà constaté chez le crapaud en particulier, que le jeûne total pouvait être plus prolongé.

Chez les animaux à sang chaud qui hibernent (type de la marmotte) le jeûne prolongé est possible, d'une part parce que pendant cette période leurs combustions sont ralenties, et que leur température s'abaisse, d'autre part parce que ces animaux ont d'énormes réserves de graisse qui, oxydées par l'oxygène de l'air, peuvent fournir des quantités d'eau importantes, ainsi qu'il résulte de l'examen de la formule suivante fournie par Silva Mello de Rio-de-Janeiro pour la combustion des graisses organiques :



Ces circonstances étant mises à part, le besoin d'eau est incessant pour le maintien de l'équilibre normal des mammifères à sang chaud, de l'homme en particulier.

La soif est la traduction de ce désir instinctif d'eau, nécessaire à la compensation des pertes physiologiques ou pathologiques de l'organisme par suite de la déshydratation inhérente à son métabolisme.

Cette définition élimine volontairement la sensation de sécheresse des muqueuses buccales et pharyngées, qui traduit à notre conscience cet appel instinctif. Cette sensation peut être expérimentalement faussée lorsqu'on sèche les muqueuses par administration de belladone, cette sécheresse des muqueuses crée une pseudo-soif ou mieux une pseudo-sensation de soif ; cette sensation n'est à la soif véritable que ce que l'appétit est à la faim tissulaire.

Ce que par contre nous allons chercher à mettre en évidence à la lueur des notions exposées dans le chapitre

précédent, c'est le mécanisme profond causal déclanchant la soif et ses modalités ; les classifications jusqu'ici données par les traités de physiologie classique, celles de la soif préventive et de la soif curative étant notoirement insuffisantes à rendre compte de faits.

D'après ce que nous avons vu en étudiant précédemment les variations de la répartition aqueuse, d'une part au cours des oscillations interlacuno-tissulaires physiologiques, d'autre part au cours des rétentions aqueuses pathologiques, soit tissulaires, soit interstitielles, on peut se demander s'il n'existerait pas non plus deux soifs :

l'une interstitielle ;

l'autre tissulaire.

Le fait que dans l'un et l'autre cas le désir ou mieux le besoin d'hydratation de l'organisme soit manifeste, que dans l'un et l'autre groupe de cas l'on puisse retrouver à des degrés divers, une épreuve d'Aldrich Mac Lure, ou un test de M. Labbé et Violle, ne constituent-ils pas des preuves de l'existence de ces deux soifs ?

Un argument tiré de l'observation clinique, a, nous semble-t-il, la valeur péremptoire d'une expérience pour prouver la non existence de la soif interstitielle : un individu gonflé d'œdèmes c'est-à-dire ayant des réserves d'eau importantes (plusieurs litres, parfois 20 et plus) peut souffrir de la soif et même mourir de soif, tout en conservant des œdèmes.

Si la soif n'est pas de nature interstitielle, elle ne peut être que de nature tissulaire. Nous allons montrer qu'elle est la traduction du manque d'eau des protéines tissulaires.

Là encore nous envisagerons deux cas en employant à nouveau les deux mêmes schémas que nous avons déjà

employés parce qu'ils semblent correspondre à des réalités de même ordre.

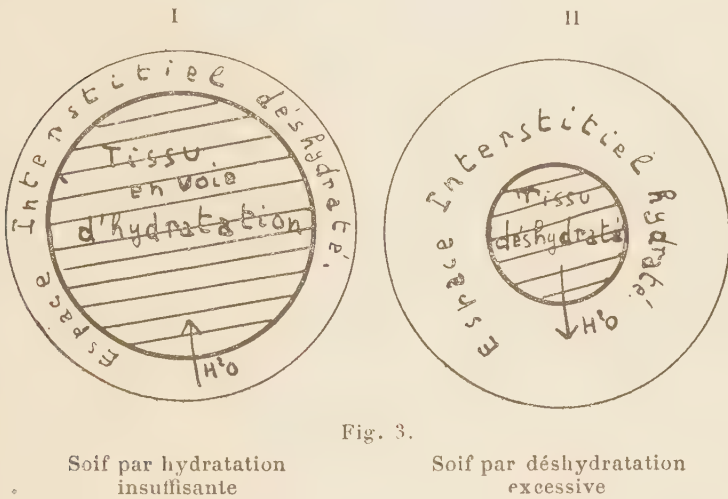


Fig. 3.

Si nous considérons le schéma n° 1 correspondant au cas n° I (cas des malades du groupe 1 de notre classification générale, pyrexies en particulier) la soif existe, malgré le gonflement du tissu en eau *tant que l'hydratation des sels de protéines est insuffisante*, c'est-à-dire pendant sa constitution (soif du début de pyrexies).

Un individu normal c'est-à-dire ayant des albumines tissulaires et sanguines normales, lorsqu'il est privé d'eau, va se trouver amené à des conditions analogues (nous avons même signalé que dans certaines conditions la fièvre pouvait en découler également).

Si nous envisageons le schéma n° II correspondant aux cas n° II (cas des malades du 2^e groupe de notre classification générale) la soif peut paraître paradoxale étant donné l'énorme réserve d'eau interstitielle, mais nous avons montré que les protéines tissulaires sont alors dans un état tel que non seulement elles ne peuvent pas fixer d'eau, mais en rejettent de l'intérieur des cellules vers

l'espace interstitiel. *La soif tissulaire est donc ici le fait d'une déshydratation excessive du tissu.*

Ceci étant, on comprend facilement que le test d'Aldrich Mac Lure soit positif chez les 2 ordres de sujets et qu'ainsi que Marcel Labbé, Violle et Azerad l'ont vérifié dans les deux cas, le test d'hydrophilie cutané soit très positif et très accéléré.

En un mot dans les deux cas, le tissu a soif dans le premier parce qu'il n'est pas assez imbibé, dans le second parce qu'il¹ est déshydraté et ne peut pas s'imbiber.

Etant donné ces circonstances et étant donné l'action des électrolytes provenant de la dissociation des sels neutres, qui ainsi que nous l'avons vu tendent toujours à exagérer et à multiplier ces phénomènes on comprend aussi pourquoi l'eau chargée de sels est incapable de désaltérer. En effet, les protéines tissulaires d'emblée dans les cas II au delà d'une certaine limite rapidement atteinte dans les cas I se trouvent dans l'impossibilité de fixer l'eau salée concentrée, les cellules se trouvant, pour employer une comparaison simpliste mais exacte, dans une situation analogue à celle où se trouverait un homme isolé sur un radeau en pleine mer, et qui meurt de soif au milieu de l'océan.

Pour assouvir la soif cellulaire l'eau apportée par l'alimentation soit sous forme d'eau pure, soit sous forme d'eau de constitution des aliments, constitue le moyen habituel normal de rétablissement de l'équilibre cellulaire.

Dans les cas pathologiques et en cas de lésions du tube digestif en particulier, on peut donner de l'eau à l'organisme soit par la voie rectale, soit par voie parentérale, sous-cutanée ou intraveineuse, la théorie permet de prévoir que ces solutions assouviront mieux la soif si elles sont rendues isotoniques par des solutions non électro-

lytiques de glucose que si elles sont rendues isotoniques par des solutions électrolytiques de chlorure de sodium. La pratique vérifie encore la théorie et montre de plus que l'eau agit cependant moins bien lorsqu'elle ne parvient pas à l'organisme par les voies habituelles, les auteurs allemands et viennois pensent que ces phénomènes tiennent à ce que l'action régulatrice du foie ne peut pas intervenir dans de telles conditions.

Par ailleurs, nous pensons qu'il serait intéressant d'appliquer ces données à l'étude des soifs endocriniennes : les soifs des diabétiques même en dehors de toute acidose présentent le caractère des soifs tissulaires, de la même manière que les soifs du diabète insipide ainsi que nous l'avons marqué dans le chapitre précédent.

L'action expérimentale de l'insuline dans un cas de l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse dans l'autre, constituent un des arguments les plus importants de l'origine endocrino-tissulaire de ces soifs.

Aucune étude d'ensemble des autres soifs endocriniennes n'a encore été faite à ces points de vue ; Sendrail cependant étudiant le test cutané d'hydrophilie a pu constater avec une certaine constance l'accélération du temps de résorption chez les hypothyroïdiens, et au contraire le retard des temps de résorption chez les hyperthyroïdiens, sans qu'il y ait du reste proportionnalité exacte entre ces phénomènes et les altérations du métabolisme basal.

Là encore bien des incertitudes restent à combler pour marquer dans quelle proportion et par l'intermédiaire de quels processus, les glandes endocrines régularisent les phénomènes de soif tissulaire.

CONCLUSIONS DE LA QUATRIÈME PARTIE.

De l'ensemble de ces faits il ressort :

I. — Qu'il ne faut plus encombrer la médecine et la biologie, de la notion surannée et mystérieuse de colloïdes. L'étude des expériences de Loeb fait ressortir avec évidence que la chimie dite des colloïdes en général et celle des protéines en particulier peuvent être ramenées à la chimie des cristalloïdes, si l'on fait intervenir 2 ordres de phénomènes particuliers : la loi des équilibres de membranes de Donnan et la notion du pH.

II. — Ceci étant, les protéines en général, les protéines cellulaires enfermées dans leurs membranes hémiperméables en particulier, se montrent en dehors de leur point iso-électrique, capables de réagir comme des électrolytes amphotères ou ampholytes.

L'observation des faits physio-pathologiques montrent que dans les organismes vivants, les variations du pH, intérieur étant insignifiantes, on doit plutôt tenir compte avec V_l des variations des P_{H_i}. (points iso-électriques) pour pouvoir rendre compte des variations des phénomènes biologiques à pH. constant.

III. — Nous avons marqué qu'il y avait une loi constante d'interrelation entre 3 groupes de phénomènes :

1^o Variations quantitatives et qualitatives de la teneur du sérum et du plasma en albumines ;

2^o Variations des points iso-électriques résultant totaux des albumines ;

3^o Variations de la pression osmotique des protéines et de leur charge ionique ;

4° Variations de l'hydratation des protéines ;

5° Variations de la vitesse de sédimentation globulaire, moyen clinique facile à mettre en œuvre pour mettre sur la voie des variations précédentes.

Tous phénomènes qui n'avaient donné lieu jusqu'ici qu'à des rapprochements parcellaires.

IV. — Nous avons marqué que ces mécanismes chimico-physiques permettaient de considérer dans leur ensemble une série de faits en apparence disparates et d'en rendre compte d'une manière simple.

Nous avons pu notamment à la lumière de ces données classer les individus en 2 groupes et étudier leur comportement physiologique et pathologique notamment en ce qui concerne le métabolisme de l'eau.

Nous avons montré, nous basant sur les faits cliniques, que les uns font une rétention aqueuse tissulaire intracellulaire « sèche », que les autres font une rétention aqueuse interstitielle ou lacunaire extracellulaire œdémateuse. Nous avons souligné que tous ces phénomènes s'opposaient point pour point aussi bien au point de vue chimico-physique de leurs causes productrices, que par leur aspect clinique et leur évolution.

V. — A la lumière de ces mêmes notions chimico-physiques nous avons pu interpréter le mécanisme d'action des différents sels dans l'organisme et notamment celui du chlorure de calcium dans les cirrhoses et celui du chlorure de sodium dans les néphrites et dans les néphroses. Confirmant pleinement les travaux de Widal et d'Ambard, nous avons montré comment l'interprétation physico-chimique des phénomènes rendaient compte des processus de déchloruration et de chloruration œdémateuse ou sèche et soulignait l'importance fondamentale du

tissu rénal dans le renforcement des phénomènes tissulaires, et dans le mécanisme de certains œdèmes.

VI. — Nous avons indiqué également que les mécanismes qui étaient responsables des troubles de rétention aqueuse, étaient aussi facteurs des troubles physio-pathologiques de la répartition de l'eau.

Ces données nous ont permis de souligner la réalité et l'intérêt des fièvres dites de « déshydratation interstitielles », nous avons montré qu'il était prématuré de conclure qu'elles n'étaient pas dues plutôt à une hydratation tissulaire cellulaire insuffisante, indépendamment du facteur interstitiel.

VII. — De même ces mécanismes chimico-physiques communs qui régissent la circulation de l'eau chez l'homme normal et malade, nous ont permis, d'une part de nier l'existence de la soif interstitielle, d'autre part d'assimiler la soif physiologique et la soif pathologique à un seul et même phénomène consistant dans l'hydratation insuffisante relative ou absolue des protéines cellulaires par rapport à leur concentration ionique à un moment donné.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Nous avons énoncé à la fin de chacune des II^e, III^e et IV^e parties de ce mémoire (cf. pages 72, 90, 156) les conclusions particulières tirées de chacun des faits que nous avançons.

Partis de l'étude des albumines du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie, nous avons souligné le rôle de celui-ci dans la formation des diverses albumines et montré qu'une insuffisance de la protéinogénèse telle qu'on l'observe dans l'insuffisance hépatique en général et chez les cirrhotiques en particulier, pouvait créer un syndrome des albumines sanguines analogues à celui que l'on observe au cours des néphroses et de certaines néphrites. L'hypoformation de la sérum-albumine par le foie dans un cas, son hyperélimination par les reins dans l'autre, semblent être à la base des variations observées, jointes à une hyperglobulinémie en apparence compensatrice.

Ceci étant nous avons marqué que les hyposérinémies isolées, en l'absence de toute lésion rénale en particulier, pouvaient dans une certaine mesure rendre compte de l'insuffisance de la cellule hépatique et apporter des éléments de pronostic suivant leur degré propre plus ou moins abaissé et suivant le degré inverse plus ou moins élevé du taux des globulines.

Considérant les cirrhotiques sous ce nouvel angle humoral, et au point de vue des modifications pratiquement constantes du taux de chacune de leurs albumines sériques, il nous est apparu que ces perturbations

devaient être à la base des troubles du métabolisme de l'eau qu'ils présentent également de manière constante. Il nous a semblé que ces perturbations des albumines et les modifications profondes qui en découlent au point de vue de la pression osmotique des protéines plus spécialement suffisaient à rendre compte de la fréquence des œdèmes chez ces malades, et de la facilité avec laquelle ils font de l'ascite ou la reproduisent, les causes mécaniques étant insuffisantes à expliquer ces phénomènes et ne semblant intervenir, sauf extrêmes exceptions, que comme causes localisatrices.

Cette étude particulière a conduit à examiner dans les deux dernières parties de ce mémoire les circonstances générales, expérimentales ou cliniques dans lesquelles on observe des modifications des albumines sanguines et les phénomènes qui en découlent.

Nous avons marqué à la lumière des conceptions modernes de Lœb, Donnan, Vlès, que l'étude chimico-physique des protéines cellulaires, considérées en dehors de leur point iso-électrique comme des électrolytes se combinant aux différents ions, permettait de rendre compte de manière simple de la plupart des troubles de répartition ou de rétention aqueuse de l'organisme, sèche ou œdémateuse, et était capable d'éclairer aussi certains phénomènes jusque là obscurs, comme les mécanismes cellulaires de la soif et de certaines fièvres d'origine purement chimico-physique.

Vu : le Président de la thèse

A. LEMIERRE

Vu : le Doyen,

ROGER

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- Abrami et Robert-Wallich.* — Modifications du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite. Inversion du rapport sérines-globulines (C. R. S. B., 25 mai 1929).
- Achard.* — Aperçu de la physiologie et de la pathologie générales du système lacunaire. Paris, 1924.
- Achard, Ribot et Leblanc.* — Le coefficient lipémique dans les hydropisies (C. R. S. B., 29 mars 1919).
- Achard, Ribot et Feuillée.* — Troubles de l'excrétion chlorurique (C. R. S. B., 21 décembre 1912).
- Achard et Loeper.* — L'eau dans l'organisme après ligature du pédicule des reins (Arch. de Méd. Expérimentale, janv. 1903).
- Achard.* — Le coefficient lipémique dans les hydrosies (C. R. S. B., t. 82, 1919).
- Achard, Grigaut, Codounis et Boutroux.* — Sur le quotient albumineux du sérum (C. R. Acad. Méd., 11 juin 1929).
- Achard, Bariety, Codounis.* — Les variations de l'équilibre protéique du sérum dans la tuberculose pulmonaire, sa valeur pronostique (C. R. Acad. Méd., 8 oct. 1929; Presse Médicale, 20 novembre 1929).
- Achard et Arcand.* — Etudes comparées des protéines dans le sérum sanguin et dans les sérosités pathologiques (C. R. Acad. Sciences, 7 oct. 1929).
- Achard.* — L'œdème brightique. Paris, 1929.
- Achard et Mac Lure.* — The Intradermal salt solution test (Journal of the American Med. Assoc., 28 juillet 1923 et 3 mai 1924).
- Ambard.* — Physiologie normale et pathologique des reins. Paris, 1920.
- Ambard (L.) et Schmid (F.).* — La réserve alcaline. Paris, 1928.
- Ambard et Schmid.* — Les variations du point iso-électrique des albumines en rapport avec les syndromes morbides et les phénomènes physiologiques en général (Société Médicale des Hôpitaux. Paris, 30 mars 1928).
- Les variations des points iso-électriques des albumines en rapport avec les symptômes morbides généraux (Société Médicale des Hôpitaux. Paris, 30 mars 1928).
- Aubert et Mauriac.* — Etude du rôle de quelques ions et des variations de leur répartition dans la pathogénie des œdèmes (Congrès de Médecine, 19^e session. Paris, 1927).

- Ayraud.* — L'urémie des agneaux à l'engraissement (C. R. S. B., 17 mai 1929).
- Azoulay et Jacquelin.* — De la capacité de distension du foie dans les cirrhoses atrophiques (C. R. S. B., 3 mai 1924).
- Azerad.* — Quelques données sur la pathogénie des œdèmes. Thèse de Paris, 1927.
- Bayliss.* — Intravenous injection in wound shock. Londres, 1918.
- Bertrand.* — De l'œdème, symptômes de l'insuffisance hépatique. Thèse de Paris, 1922.
- Biancani.* — L'imbibition cellulaire et le régime de l'eau dans la cellule. Thèse de Paris, 1924.
- Bernard (H.) et Biancani.* — Considération sur la pathogénie de l'œdème (Presse Médicale, 7 juin 1924).
- Blum (Léon).* — Recherches sur le rôle des sels alcalins dans la pathogénie des œdèmes (Presse médicale, 22 sept. 1920).
- L'action diurétique des sels de calcium (Journ. Méd. Français, juillet 1922).
- Blum Aubel, Lévy (Robert).* — L'action du chlorure de potassium dans la néphrite hydropigène (C. M. H., 24 juin 1921).
- Blum Aubel et Hauskrecht.* — L'action du chlorure de potassium dans la néphrite hydropigène (C. M. H., juin, juillet, novembre 1921).
- Blum et Carlier.* — Traitement de l'ascite de la cirrhose du foie par le chlorure de calcium (Presse Méd. 25 février 1928).
- Blum et Van Caulaert.* — La rétention chlorurée sèche dans les néphrites interstitielles (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux, 19 juin 1925, p. 972).
- La fréquence de la rétention chlorurée sèche dans la néphrite interstitielle (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux, 19 juin 1925, p. 981).
- La rétention chlorurée sèche dans les néphrites aiguës (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux, 19 juin 1925, p. 986).
- La rétention chlorurée sèche dans les néphrites aiguës (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux, 19 juin 1925, p. 986).
- Blum et Van Caulaert.* — Le mécanisme de la rétention chlorurée sèche (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux, 19 juillet 1925, p. 1175).
- Blum et Fasse.* — Les néphrites à rétention chlorurée mixte (C. R. S. B. de Strasbourg, 12 mars 1926, p. 883).
- Blum et Grabar.* — Troubles de la sécrétion rénale par manque de chlorure de sodium (C. R. S. B. de Strasbourg, 10 février 1928).
- Blum, Grabar, Weill.* — Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des albumines du sang et sur le quotient albumine globuline (C. R. S. B. de Strasbourg, 10 février 1928).
- Brinkman.* — Studien zur Biochemie der Phosphatide und stérine (Bioch. Zeits, t. 108, 1920).
- Brocq-Rousen Roussen et Bérault.* — Sur les sérums lactescents (C. R. S. B., 16 novembre 1928).

- Burger et Habs.* — Troubles de la résorption de la cholestérine et des graisses dans la cirrhose du foie (Kl. Woch, 5 novembre 1927).
- Cabanis.* — Contribution à l'étude de la sédimentation globulaire. Thèse de Paris, 1926.
- Cahn (Roger).* — Etat actuel de nos connaissances sur le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau en physiologie et en pathologie. Thèse de Strasbourg, 1926.
- Camus et Roussy.* — Diabète insipide et polyurie dite hypophysaire (Presse Médicale, 8 juillet 1914).
- Chaumerliac.* — Recherches sur quelques propriétés physico-chimiques du sang chez les néphrétiques et les hypertendus. Paris, 1929.
- Carnot et Rathery.* — Effets diurétiques des tumeurs au cours des crises polyuriques (C. R. S. B., 21 juillet 1923).
- Cathcart.* — Physiology of protein metabolism. Londres, 1921.
- Chiray et Demanche.* — C. R. S. B. Paris, 1907, t. LVII, p. 235.
- Clark.* — Absorption from the peritoneal cavity (Journ. Pharm. Exp. Therap., 1922).
- Cow.* — Einige Studien über Diurese. Ibid., t. LXIX, 1912 (Diuresis Journ. Physiol. t. XXXXVIII, 1914).
- Cohn.* — The physical chemistry of the proteins (Physiol Reviews, vol. 5, 1925).
- Donnan (F. G.).* — Zeitschrift Electrochem, t. XVII, p. 572, 1911.
- Dautrebande.* — Rapports sur l'acidose (XVIII^e Congrès français de Médecine. Paris, 1925).
- Dognon.* — Précis de physico-chimie biologique et médicale. Paris, 1929.
- Donnan.* — Theorie der Membrangleichgewichte und Membranpotentiale bei Vorhandensein von nichtdialysierende elektrolyten (Zeits. f. elektrochem, t. XVII, p. 572, 1911).
- Dumont.* — Contribution à l'étude des albumines des épanchements pleuraux et péritonéaux. Thèse de Paris, 1919.
- Duclaux.* — Les colloïdes. Paris, 1922.
- Eppinger.* — Zur Pathologie und therapie des menschlichen oedems (Springer. Berlin, 1917).
- Epstein.* — Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous nephriti method for its allviation (Amer. Journ. Med. Soc., t. CLIV, p. 638, 1917).
- Further observations on the nature and treatment of chronic nephrosis (Ibid., t. CLXIII, p. 167, 1922).
- Farhaeus.* — Rapport sur la sédimentation globulaire (Congrès de chirurgie et de gynécologie de Stockholm, décembre, 1917).
- Filinski.* — Augmentation du taux de la globuline dans le sérum du sang comme résultat de l'insuffisance hépatique (Presse Médicale, 18 mars 1922).

- Iinkelstein.* — Über alimentäre Fieber Monatschrift für Kinderheilkunde (Baud XXXVII, 1928, Berlin, Leipzig).
- Fiessinger et Walter.* — Exploration fonctionnelle du foie et insuffisance hépatique. Paris, 1925.
- Fiessinger.* — La cellule hépatique chez les mammifères et chez l'homme (Revue d'Histologie. Paris, 1911).
- Fishberg (E.).* — The relations of the serum proteins and lipids to the osmotic pressure (The Journ. of Biol. Chemistry, janv. 1929, vol. LXXXI, n° 51).
- Fiessinger, Sandor et Olivier.* — Le test de transsudation (Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 22 juillet 1926).
- Fischer.* — Oedema and Nephritis. New-York, 1921.
- Fontes.* — Hydrophilie de l'axonge cholestérinée. Thèse de Doctorat, Montpellier, 1919.
- Gasparini.* — Action diutérique du foie de veau (Policlinico, Rome, n° 35, 1928, décembre).
- Gautier.* — Augmentation des protéines hépatiques sous l'influence d'une alimentation protéique abondante (Bull. Soc. Chim. Biol. Rev., 1929).
- Girard (Pierre).* — L'osmose électrique (Journal de chimie physique t. XVII, 1919).
- Girard (Raymond).* — Recherche sur les variations du rapport globuline sérique du sérum sanguin au cours de quelques états pathologiques. Thèse de Paris, 1924.
- Gilbert et Tzanck.* — Mesure de la sédimentation globulaire (C. R. S. B., 14 avril 1923).
- Govaerts.* — Etude de l'anémie post-hémorragique chez les blessés. Indication de la transfusion immédiate. Trav. Amb. Ocean, t. I, fasc. II, 1917, Paris.
- Recherches cliniques sur la pression osmotique des colloïdes, du sérum (C. R. S. B., t. LXXXIX, p. 678 et 680, 1923).
 - Description d'un osmomètre permettant l'étude clinique de la pression osmotique des protéines du sérum (C. R. S. B., t. XC, 1924).
 - Recherches cliniques sur le rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes et l'hypertension artérielle (Bull. Acad. Roy. Med. Belge., Mars 1924).
 - Influence de la teneur du sérum en albumines et en globulines sur la pression osmotique des protéines et sur la fixation des œdèmes (Bull. Acad. Roy. Med. Belg., 1927).
 - Rôle de la pression osmotique des protéines du sang dans la pathogénie des œdèmes (Presse Med., 29 novembre 1924).
 - Pathogénie des œdèmes et les causes de leur variation d'intensité (Presse Med., 14 août 1929).
 - Bulletin de l'Acad. Roy. Med. Belge., t. IX; 1928.
 - Influence de la teneur du sang en ions minéraux sur la pres-

- sion osmotique des protéines (C. R. S. Belge de Biologie, 14 juin 1929).
- Rapport au XIX^e Congrès de Médecine. Paris, 1927 (Physiopathologie des œdèmes).
- Grimbert, Laudat et Weill (A.)*. — Dosage des lipoides dans le sérum sanguin (C. R. S. B., 26 avril 1913).
- Grossmann*. — Traitement de la néphrose lipoïdique par le foie de veau (Wiener Kl. Wochenschrift, n° 41, mars 1928).
- Gaillaumin, Wahl (R.), Laurencin (Melle)*. — Sur le dosage des albumines sériques. Comparaison de quelques résultats obtenus par pesée, par azotométrie et par réfractométrie (Bulletin de la Société de Chimie Biologique, t. XI, n° 3, mars 1929).
- Heymann*. — Résultat du traitement par la diète hépatique (Paris Médéc., 9 février 1929).
- Howe*. — The determination of proteins in blood a micromethod (J. Biol. Chem., t. XLIX, p. 109, 1924).
- Howe (Paul)*. — The function of the plasma proteins (Physiological Review, v. IV, October 1925, n° 4).
- Hurwitz and Meyer*. — Effets des injections intrapéritonéales de staphylocoques atténués par la chaleur, sur les albumines du sang (Journ. of Exper. Med., 1916, t. XXIV).
- Kapsenberg*. — Rôle de la globuline dans la réaction de Wassermann (Annales de l'Institut Pasteur, mai et oct. 1921).
- Kerr Hurwitz Whipple*. — Régénération of blood serum proteins (Amer. Journ. of Physiology, 1918-1919, T. XLVII).
- Krogh*. — Influence de l'hypophyse sur la tonicité des capillaires (C. R. S. B., T. LXXXVII, 1922).
- Krogh*. — The anatomy and physiology of capillaires, Yale University, Press New-Haven, 1922).
- Labbé*. — Action hydrotante (exercée sur le tissu musculaire) du plasma et des sérosités des sujets œdématisés (C. R. S. B. T. 692, 1925).
- Labbé, Nepveux, Hiernaux*. — Rapports zotémiques dans les néphrites et dans les affection du foie. (C. R. S. B., 6 nov. 1928).
- Labbé et Violle*. — Métabolisme de l'eau. Paris, 1927.
- Laudat*. — Méthode d'analyse permettant d'établir la formule azotée des sérums sanguins (Bulletin de la S. B., février 1927).
- Labbé*. — Le test cutané d'hydrophilie (Press. Méd., 22 mai 1926).
- Laguesse*. — La structure lamellaire et le développement du tissu conjonctif lâche chez les mammifères en général et chez l'homme en particulier (Arch. Biol., t. XXXI, 1921).
- Laporte*. — Recherches sur la circulation de l'eau dans l'organisme et son élimination. Thèse de Paris, 1928.
- Laudat*. — Etude analytique des lipoides et des matières grasses du sérum sanguin. Thèse doc. Pharmac., Paris, 1913.
- Chlore plasmatique et chlore globulaire (C. R. S. B., 21 décembre 1928).

- Lemierre et Levesque*. — Action du chlorure de calcium chez l'homme normal (Soc. Méd. Hôp., 3 nov. 1922).
- Les grands œdèmes au cours de la cirrhose de Laënnec., Presse Méd., 22 nov. 1922).
- Levesque*. — Recherches cliniques et physiologiques sur les ascites. Thèse de Paris, 1923-1924.
- Ledamany*. — Les hépatites hydropigènes (Revue de Méd., juillet 1914).
- Le Calve*. — Les œdèmes. Paris, 1924.
- Leblanc*. — Les méthodes d'exploration de la fonction rénale. Thèse de Paris, 1919.
- Lévy-Solal*. — Différence de sédimentation entre le sang maternel et fœtal (C. R. S. B., 14 avril 1923).
- Lenormand*. — La réserve alcaline. Thèse de Paris, 1929.
- Lewis*. — The rate and route of absorption of subcutaneous by injected serum, in relation to the occurrence of sudden death often injection of antitoxin horse serum (J. Amer. Med. Assoc., t. LXXVI, 1921).
- Levy (Erna)*. — Etude sur le taux des protéines du sérum sanguin des nourrissons et en particulier des nourrissons eczémateux. Thèse de Paris, 1928.
- Linder, Lundsgaard Van Slåke et Stilmann*. — Changes in the volume plasma and absolute amount of plasma proteins in nephritis (The Journal of Experimental Medicine 1924, T. XXXIX, p. 921.)
- Linzemeier*. — Recherche sur la vitesse de sédimentation globulaire (P. F. Luger Arch. F. Gen. Phys., t. CLXXV et CLXXXI).
- Loeb*. — Edema (Medicine Monographs, t. II, 1923).
- Les protéines. Paris, 1924.
- La théorie des phénomènes colloïdaux. Paris, 1925.
- Loeper, Ravier de Sèze, Lebert (Mlle)*. — La globulinémie à la période critique de la pneumonie (C. R. S. B., 8 juin 1929).
- Loeper, Forestier, Tonnet*. — L'hyperalbuminose paradoxale du sang des cancéreux (Presse Méd., 27 avril 1921).
- Maccabrini*. — La sedimentation dei gl. r. ed il peso spec. del plasma (Ann. di obst. e Gin., janv. 1921).
- Macheboeuf*. — Recherche sur les lipides, les stérols et les protéides du sérum et du plasma sanguins. Thèse de Fac. Sc. Paris, 1928.
- Mayer et Schoeffer*. — L'eau constante cellulaire (Journal de physiologie et pathologie générales, 1^{er} janvier 1914).
- Rapport entre la teneur des cellules en lipoides et leur teneur en eau (Journ. de Physiol. et pathol. générales, janv. 1914).
- Mayer*. — Essai sur la soif, ses causes, son mécanisme. Paris, 1910.
- Mac Clure*. — Time required for disappearance of intradermally injected salt solution (J. Amer. Med. Assoc., t. LXXXI, 1923).
- W. Meel and Herbert Gasser*. — Blood volume by Acadia Method.

- The American journal of Physiology, 1918-1919, t. XXXXVII, p. 303).
- Merklen*. — Recherches sur le temps de résorption de la boule d'œdème intradermique (Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, t. L, 1926).
- Molitor*. — Zur Kenntniss der Pituitrinwirkung auf die diurese (Arch. F. Exp. Pathol. u Pharm., t. CI, 1924).
- Die Bedeutung der Leber für Die Diurese (Arch. exp. Pathol. u Pharm., t. III, C, 1923),
- Morawitz*. — Ueber Quellungsvorgängen in subcutanen Gewebe (Bioch. Zeits, t. CXXVII, 1922).
- Murphy*. — Chronic Nephritis with. And without edema (Journ. of Clinical Investigation Baltimore, n° 5, dec. 1927).
- Newburg et Curtis*. — Production de lésion du rein chez le rat blanc par des protéines du régime (Arch. of Int. Medic., dec. 1928).
- Nolf*. — Le fibrinogène est-il sécrété par le foie ? (C.R.S.B. Belge, 23 juillet 1927).
- Pagniez*. — De la sédimentation des globules rouges du sang et de la valeur biologique de ce phénomène (Presse Méd., 21 mai 1921).
- Pasteur-Vallery-Radot et Nicaud*. — Les œdèmes brightiques (19^e congrès de Med. Paris, 1917).
- Pasteur-Vallery-Radot*. — Le rythme en échelons de la rétention chlorurée (C.R.S.B., 1914, II, p. 56).
- Etudes sur le fonctionnement rénal dans les néphrites chroniques. Thèse Paris, 1918.
- Peyre et Chailleybert*. — Les albumines totales et l'urée dans le sérum sanguin, 30 mars 1929.
- Peyton Rouss L.D. Larimure*. — Relation on the portal blood to liver maintenance (Journ. of Exp. Med., 1920, t. XXXI).
- Pickering*. — The blood plasma in health and disease. Londres, 1928.
- Poppert et Kreindler*. — Etude des vitesses de sédimentation globulaires (Annales de Méd., janv. 1925).
- Porges*. — Heilung der genuinen lipoidnephrose durch leberdiat (Wiener Kl. Wochenschrift, 22 déc. 1929).
- Presle*. — Sur l'œdème préascitique des membres inférieurs dans la cirrhose alcoolique atrophique. Thèse de Paris, 1893.
- Reiss*. — Le pH intérieur cellulaire. Thèse de Strasbourg, 1926.
- Ribadeau-Dumas, Levy Dupuy et Mignon*. — Les troubles du métabolisme de l'eau chez les nourrissons eczémateux (Le nourrisson, mars 1929).
- Ribadeau-Dumas*. — Etude sur la résorption des sérums chez les enfants atteints d'affections diverses avec dénutrition (Bull. Soc. Med Hôp. Paris, t. XXXIX, 1925).
- Roger*. — Action des extraits d'organes et des auto-lysats (Presse Med. 21 nov. 1918).
- Traité de physiologie, t. III. Paris, 1928.

- Rossier.* — Introduction à l'étude des points iso-électriques du sang (Ann. Méd., avril 1929).
- Rossier.* — Comparaison entre les points iso-électriques du sérum et du plasma humain (Arch. De Phys. Biol., n° 5, 1922).
- Schade.* — Der Onkotische Druck des Blutplasmas und die Entstehung des renal bedingten Odemæ (Zeits. f. Klin. Med., V, 100, 1924).
- Das quellungsvermögen des Bindegewebes in der Mannigfaltigkeit seiner Erscheinungen (Zeits. f. exp. Path. u. Ther., vol. 14, 1913).
- Scott.* — Factor influencing the interchanger of fluids between blood and tissue spaces (Amer. Journ. Physiol. t. IV, p. 298, 1917).
- Sendrail.* — Modifications de l'hydrophilie tissulaire dans les syndromes neuro-endocriniens. Paris Méd., 26 oct. 1929).
- Silva-Mello.* — Odem und Wasserbildung im Körper (Arch. f. Verdauungskrankheiten, Band. XXXVI, Hoft. 5-6. Berlin, 1926).
- Sorensen.* — Comptes rendus du laboratoire de Carlsberg, de 1917 à 1928.
- Lectures given in the united states in 1924. Fleischmann Laboratories.
- Starlinger-Spath et Vinands.* — Biocheur Zeitschr., 1927, t. CLXXXIII, p. 245.
- Starling.* — On the absorption of fluids from the connective tissue spaces (Journ. Physiol., V, IXX, 1896).
- Swedberg and Upsala.* — Sur un procédé de séparation des albumines par centrifugation à grande vitesse (Journ. of. Amer. Médic. Assoc., 1929, n° 19).
- Torben Geill.* — Über den Gehalt an albumin und globulin im blutserum inter normalen und pathologischen Verhältnissen (Klin. Wochenschrift. Berlin, 29 janv. 1927).
- Vles et De Coulon.* — Revue des notions actuelles sur un problème de physico-chimie pathologique (Arch. de Phys. Biol., n° 5, mai 1929).
- Nombreuses communications et études sur les points iso-électriques à l'état normal et pathologique, en particulier au cours des tumeurs (Arch. de Phys. Biol. de 1924 à 1929).
- Verney.* — The secretion of pituitrin in mammals, as shown by perfusion of the isolated kidney of the dog (Proc. Roy. Ser. B., t. 99, 1926).
- Verne.* — Le système réticulo-endothélial. Paris, 1928.
- Violle et Dufourt.* — Recherche expérimentale sur les équilibres minérales (Presse Méd., 11 août 1928).
- Villaret, Bénard, Biancani.* — Contribution à l'étude des œdèmes d'origine hépatique (Paris Médical, 31 oct. 1925).
- Villaret.* — Troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques et en particulier dans les cirrhoses alcooliques. Thèse de Paris, 1906.

- Troubles du métabolisme de l'eau chez les hépatiques (Leçon Clin. Méd. Hôtel-Dieu, 1928).
- Wahl. — Le problème de la néphrose lipéidique. Thèse de Paris 1929.
- Weill (M.-P.). — Hypertension artérielle des obèses (Vie médicale, 25 mai 1929).
- Weil (M.P.), Guillaumin, Abricosoff (Mlle). — Contribution à l'étude du sang des obèses. L'état de pléthore (Ann. Méd., avril 1928).
- Widal (F.). — Les régimes déchlorurés. Chlorurémie et azotémie (8^e Congrès franç. de Méd. Liège, 1905, 8, p. 182).
- Les grands syndromes du mal de Bright : l'albuminurie, le syndrome d'hypertension artérielle, la chlorurémie et l'azotémie (l'insuffisance rénale à forme hydropigène et l'insuffisance rénale à forme sèche) (J. Méd. franç., IV, 1911, p. 18).
- Widal (F.), Bénard (R.) et Vaucher (E.). — L'hydrémie chez les brightiques et les cardiaques œdémateux (La Semaine Méd., 1^{er} février 1911).
- Widal (F.) et Javal (A.). — La cure de déchloruration, son action sur l'œdème, sur l'hydratation et sur l'albuminurie à certaines périodes de la néphrite épithéliale (Bull. et Mém. Soc. Méd. Soc. Méd. des Hôp. 1903, p. 733).
- Variations de la chloruration et de l'hydratation de l'organisme sain (C. R. S. B., 1904, I, p. 436).
- Widal (F.) et Lemierre. — Pathogénie de certains œdèmes brightiques action du chlorure de sodium ingéré (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp., 1903, p. 678).
- Widal (F.), Lemierre et Weil (A.). — Recherches sur les œdèmes provoqués par le bicarbonate de soude. Rôle du chlorure de sodium (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp., 1912, p. 641).
- Widal (F.) et Weissenbach. — Rythme spécial de la rétention chlorurée par échelons ; parallélisme entre la rétention chlorurée, l'albuminurie, l'hypertension et l'hydrémie mesurée par la réfractométrie et la viscosimétrie, au cours d'une néphrite chronique avec syndrome chlorurémique (J. d'Urol., III, 1913, p. 705).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES	1

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Introduction et historique.....	7
CHAPITRE II. — Nature et origine des matières protéiques du sang.....	17
CHAPITRE III. — Techniques de dosages utilisées dans ces recherches.....	27

DEUXIÈME PARTIE

Etude clinique.

CHAPITRE PREMIER. — Etude des variations des albumines du sérum sanguin dans 32 cas de cirrhoses	35
CHAPITRE II. — Tableaux résumant la teneur en albumines de divers sérums dans quelques autres affections étudiées par comparaison.....	61
CONCLUSIONS de la deuxième partie.....	72

TROISIÈME PARTIE

Etude expérimentale et critique.

CHAPITRE PREMIER. — Etude critique de la réfractométrie.....	77
CHAPITRE II. — Etude de l'effet des injections intra-veineuses de chlorure de sodium hypertonique.....	82
CHAPITRE III. — Etude sur les modifications des albumines du sérum du lapin obtenues artificiellement par soustraction sanguine ou par intoxication phosphorée.....	84
CONCLUSIONS de la troisième partie.....	90

QUATRIÈME PARTIE

Etude physico-chimique des rétentions aqueuses de l'organisme.

CHAPITRE PREMIER. — Synthèse des données actuelles sur la chimie physique des protéines.....	95
CHAPITRE II. — Mécanismes physico-chimiques communs à des phénomènes biologiques en apparences disparates.....	106
CHAPITRE III. — Application des données précédentes à la physiopathologie de la fixation de l'eau dans l'organisme et à l'explication du mécanisme de certaines fièvres.....	130
CHAPITRE IV. — Dédutions sur le mécanisme de la soif.....	150
CONCLUSIONS de la quatrième partie.....	156
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	159
BIBLIOGRAPHIE.....	161

